

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie der
Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel

Angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

Vorgelegt über den Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie
und Neuropathologie der Tierärztlichen Fakultät München
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. E. Dahme

**Autotransplantation des Pankreas beim Hund:
Einfluß zweier exokriner Drainagetechniken auf
Gestalt sowie exo- und endokrine Funktion des Pankreas.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Ulrike Eissfeldt
aus München

München 1987



Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie der
Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel

Angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

Vorgelegt über den Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie
und Neuropathologie der Tierärztlichen Fakultät München
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. E. Dahme

**Autotransplantation des Pankreas beim Hund:
Einfluß zweier exokriner Drainagetechniken auf
Gestalt sowie exo- und endokrine Funktion des Pankreas.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Ulrike Eissfeldt
aus München

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. E. Dahme

Korreferent: Prof. Dr. Dr.habil. U. Matis

Tag der Promotion: 24. Juli 1987

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Schrifttum	3
2.1. Das "normale" Pankreas	3
2.1.1. Anatomie des Pankreas	3
2.1.2. Histologie des Pankreas	6
2.1.3. Physiologie des Pankreas	8
2.2. Pankreastreansplantation	12
2.2.1. Vaskularisierte Transplantate	12
2.2.1.1. Sekretausschaltung	12
2.2.1.2. Sekretableitung	14
2.2.2. Inselzelltransplantation	17
2.3. Transplantationsmodell	18
3. Eigene Untersuchungen	20
3.1. Gesamtprojekt	20
3.2. Zielsetzung	23

3.3.	Material und Methoden	24
3.3.1.	Versuchstiere	24
3.3.2.	Haltungsbedingungen	24
3.3.3.	Versuchsplan	25
3.3.3.1.	Gruppeneinteilung	25
3.3.3.2.	Untersuchte Parameter	26
3.3.3.2.1.	Laboruntersuchungen	26
3.3.3.2.2.	Normalwerte beim Hund	28
3.3.3.2.3.	Histologie	29
3.3.4.	Untersuchungsmethoden	30
3.3.4.1.	Blutproben	30
3.3.4.1.1.	Probennahme	30
3.3.4.1.2.	Weiterverarbeitung	30
3.3.4.2.	Urinprobe	31
3.3.4.3.	Bestimmungsmethoden	32
3.3.4.3.1.	Glukose-Dehydrogenase-Test	32
3.3.4.3.2.	Radioimmunoassay	32
3.3.4.3.2.1.	Insulinbestimmung	33
3.3.4.3.2.2.	Glukagonbestimmung	34
3.3.4.4.	Histologische Färbemethoden	35
3.3.5.	Versuchsdurchführung	36
3.3.5.1.	Präoperative Maßnahmen	36
3.3.5.2.	Narkose	36
3.3.5.3.	Operationstechnik	37
3.3.5.4.	Postoperative Versorgung	41
3.3.5.5.	Belastungstests	42
3.3.5.5.1.	Argininbelastungstest	42
3.3.5.5.2.	Intravenöser Glukosetoleranztest	43
3.3.5.5.3.	Oraler Glukosetoleranztest	43
3.3.5.6.	Sektion	44
3.3.6.	Berechnungen und Statistik	44

	Seite
4. Ergebnisse	46
4.1. Klinischer Verlauf	47
4.2. Exokrine Funktion	49
4.2.1. Pankreasenzyme im Blut	49
4.2.2. Urinamylase	53
4.3. Endokrine Funktion	55
4.3.1. Tägliche Blutzuckerbestimmung	55
4.3.2. Vor- und Nachwerte	55
4.3.3. Argininbelastungstest	57
4.3.3.1. Glukose	57
4.3.3.2. Insulin	57
4.3.3.3. Glukagon	58
4.3.3.4. Insulin-Glukagon-Verhältnis	58
4.3.4. Intravenöser Glukosetoleranztest	63
4.3.4.1. Glukose	63
4.3.4.2. Insulin	64
4.3.4.3. Glukagon	66
4.3.4.4. Insulin-Glukagon-Verhältnis	66
4.3.4.5. Insulinogener Index	67
4.3.5. Oraler Glukosetoleranztest	83
4.3.5.1. Glukose	83
4.3.5.2. Insulin	83
4.3.5.3. Glukagon	84
4.3.5.4. Insulin-Glukagon-Verhältnis	85
4.3.5.5. Insulinogener Index	85
4.3.6. Zusammenfassung der endokrinen Funktion	90
4.4. Sektion	92
4.4.1. Makroskopisches Bild	92
4.4.2. Histologisches Bild	93

	Seite
5. Diskussion	98
6. Zusammenfassung und Summary	105
7. Literaturverzeichnis	107
8. Abkürzungstabelle	123
9. Tabelle der verwendeten Substanzen	124
Danksagung	
Lebenslauf	

1. Einleitung

Seit der Entdeckung des Insulins durch Banting und Best 1921 (5) hat sich das Krankheitsbild des insulinabhängigen Diabetes mellitus Typ I in zunehmendem Maße verändert.

In der Präinsulinära starb der juvenile Diabetiker ohne Insulinbehandlung meist früh im diabetischen Koma. Heute sind es vor allem die sekundären Komplikationen, die durch die verlängerte Lebensdauer immer mehr in den Vordergrund treten. Besonders Niere, Retina und Nerven werden durch die diabetische Mikroangiopathie, die sich in einer Verdickung der Basalmembran äußert, geschädigt (39). Für diese Veränderungen macht man unkontrollierte Blutzuckerschwankungen nach der Nahrungsaufnahme verantwortlich (71, 62).

Die heutigen Behandlungsmethoden streben deshalb eine möglichst strenge Normoglykämie an.

In der konservativen Therapie versucht man durch exogene Insulinzufuhr eine Hyperglykämie zu vermeiden. Sehr häufig wird für einen auf die Dauer möglichst gleichmäßigen Blutzuckerspiegel Depotinsulin in Kombination mit Altinsulin vor den Mahlzeiten verabreicht. Eine Verbesserung bringt die Insulinpumpe, die selbsttätig nach einem bestimmten Schema Insulin abgibt (70). Eine Erfolgskontrolle muß der Patient aber nach wie vor über regelmäßige Blutzuckerbestimmungen selbst durchführen.

Eine Weiterentwicklung ist das künstliche Pankreas (69). Über einen Glukosesensor im Körper des Patienten wird ständig der Blutzucker bestimmt und mit Hilfe eines Computers die benötigte Insulinmenge berechnet. Über eine Insulinpumpe wird das Hormon in den Blutkreislauf abgegeben. Theoretisch wäre das die optimale Form der exogenen Insulinzufuhr. Praktisch aber ist die Glukosesensormembran durch die Abwehrreaktionen des Organismus bislang höchstens drei Wochen funktionsfähig (70).

Seit der ersten Pankreastransplantation 1966 in Minnesota (45), nimmt die Zahl der Pankreasverpflanzungen weltweit ständig zu.

Bis 1977 wurden 64, seit 1978 847 und im Jahre 1985 allein 214 Transplantationen beim Menschen durchgeführt (89).

In diesen 20 Jahren hat sich die operative Therapie des juvenilen Diabetes sehr weit entwickelt. Im Gegensatz zu den anfänglichen Transplantationsversuchen gibt man sich nicht mehr mit dem Überleben der Patienten zufrieden, sondern man strebt eine dauerhaft gut erhaltene endokrine Funktion an. Die im Vergleich zu anderen Organtransplantationen (89) geringe Zahl von Pankreasverpflanzungen ist in den vielen technischen und immunologischen Problemen begründet.

Ein wichtiger Schritt zur Lösung der immunologischen Fragen ist die Einführung des Cyclosporin A in die Transplantationschirurgie (88).

Nachdem einige technische Schwierigkeiten wie die Gefäßanastomosierung (24) oder die Organkonservierung (25) gelöst scheinen, besteht ein technisches Hauptproblem in der Handhabung der exokrinen Sekretion.

Im Rahmen eines Großprojekts werden verschiedene Drainage-techniken (Ligatur, Okklusion, offener Gang und Ableitung in ein Hohlorgan) an teilpankreatektomierten oder segmenttransplantierten Hunden untersucht.

Der Hund wird für dieses Autotransplantationsmodell als Versuchstier gewählt, weil sein Pankreas in Anatomie und Physiologie dem des Menschen ähnelt, durch seine Größe vergleichbare Operationstechniken zuläßt und damit eine Übertragung der Versuchsergebnisse auf menschliche Verhältnisse möglich macht.

Ziel dieser Arbeit ist, zwei Drainagetechniken in ein Hohlorgan bei segmenttransplantierten Hunden zu untersuchen.

2. Schrifttum

2.1. Das "normale" Pankreas

2.1.1. Anatomie des Pankreas

Das Pankreas des Hundes wird in drei Abschnitte eingeteilt: Lobus sinister, Corpus pancreatis und Lobus dexter (66).

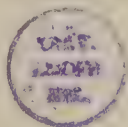
Der Lobus sinister liegt, in die beiden Serosalamellen des großen Netzes eingeschoben, dem Magen locker auf. Das Corpus pancreatis und ein Teil des Lobus dexter liegen der Pars descendens duodeni eng an. Der freie Anteil des Lobus dexter wird als Processus uncinatus bezeichnet.

Die Blutgefäßversorgung des Duodenalschenkels erfolgt über die Arteria pancreaticoduodenalis cranialis, einem Teilungsast der Arteria gastroduodenalis, und über die Arteria pancreaticoduodenalis caudalis, die aus der Arteria mesenterica cranialis entspringt (65).

Der Lobus sinister wird bei 78 % der Hunde ($n = 240$) (24) über die Arteria lienalis versorgt, die einen bzw. mehrere Rami pancreatici an das Pankreas abgibt.

Der venöse Abfluß erfolgt über die gleichnamigen Venen zur Vena portae, die über die Incisura pancreatis der Leber zustrebt.

Das Gangsystem des exokrinen Drüsenanteils mündet bei 84 % der Hunde ($n = 50$) (67) mit zwei Ausführungsgängen getrennt vom Ductus choledochus in das Duodenum. Aus der ventralen embryonalen Anlage entwickelt sich der Ductus pancreaticus (Wirsungi), aus der dorsalen Anlage der beim Hund stärker ausgeprägte Ductus pancreaticus accessorius (Santorini) (19).



Die Innervation des Pankreas erfolgt parasympathisch über den Truncus vagalis ventralis und sympathisch über den Plexus pancreaticus.

Das Pankreas des Menschen ist sehr kompakt, sonst im Aufbau dem des Hundes ähnlich. Der rechte Anteil, beim Menschen als Processus uncinatus bezeichnet, liegt der Pars cranialis duodeni eng an. Ein freier Anteil fehlt. Der Mittelteil wird als Caput pancreatis bezeichnet, der linke Anteil, der dem Lobus sinister des Hundes entspricht, als Corpus und Cauda pancreatis (91).

Der Ductus pancreaticus vereinigt sich beim Menschen teilweise schon vor der Einmündung in das Duodenum mit dem Gallengang und mündet in der Vaterschen Papille. Der Ductus pancreaticus accessorius steht durch Anastomosen mit dem großen Pankreasgang in Verbindung, so daß er meist sekundär verödet.

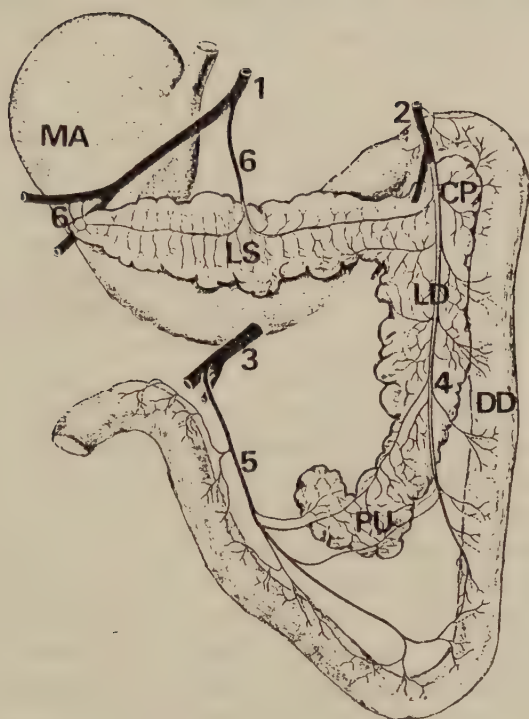


Abbildung 1:

Arterielle Gefäßversorgung des Pankreas beim Hund
(nach Nickel, Schummer, Seiferle (65))

LS	Lobus sinister	1	A. lienalis
CP	Corpus pancreatis	2	A. gastroduodenalis
LD	Lobus dexter	3	A. mesenterica cran.
MA	Magen	4	A. pancreaticoduodenalis cran.
DD	Duodenum	5	A. pancreaticoduodenalis caud.
		6	Rami pancreatici

2.1.2. Histologie des Pankreas

Das Pankreas besteht aus einem exokrinen Teil, sich zusammensetzend aus Azini und Gangsystem, und einem endokrinen Teil, den Langerhans'schen Inseln.

Tabelle 1:

Volumen der zellulären Anteile im Pankreas (42)

Zelltyp	Funktion	Volumen in %
Azini	exokrin	82,0
Gangsystem	exokrin	3,8
Langerhans'sche Inseln	endokrin	1,7
Blutgefäße	---	3,6
Extrazellularraum	---	8,9

Jeder Azinus besteht aus etwa 50 Azinuszellen, die nestartig um die zentroazinären Zellen und den Duktulus angeordnet sowie durch eine Basalmembran umschlossen sind. Mehrere Azini, deren Duktuli in einen intralobulären Gang münden, formen einen Lobulus. Ein Lobus besteht aus mehreren Lobuli.

Der basale Abschnitt der pyramidenförmigen Azinuszelle enthält stark basophiles Ergastoplasma. Hier findet die Proteinsynthese statt.

Im apikalen Teil werden Verdauungsenzyme in inaktiver Form als Zymogengranula gespeichert. Die Menge der Sekretgranula ist von der Situation im Verdauungstrakt abhängig. Bei Bedarf werden sie durch Exozytose in das zentroazinäre Lumen abgegeben.

Die makroskopisch und mikroskopisch sichtbare Läppchenstruktur wird durch feine Bindegewebssepten erzeugt, die von der umgebenden Kapsel ins Innere des Organs ziehen. In diesem interlobulären Bindegewebe liegen auch Nerven, Blut- und Lymphgefäße.

Das endokrine Pankreas besteht aus den Langerhans'schen Inseln, die von Azinuszgewebe umgeben sind. Sie fungieren als inkretorische Drüse. Eine solche runde bis ovale Insel besteht aus vier verschiedenen Zelltypen, die lichtmikroskopisch zwar zu unterscheiden, aber nicht zu identifizieren sind: A-, B-, D- und F-Zellen.

Dazwischen liegt ein Netz von sinusoidalen Kapillaren.

Elektronenmikroskopisch oder histochemisch kann man die Inselzellen unterscheiden: 60 bis 70 % der Inselmasse bestehen aus insulinsynthetisierenden B-Zellen. Diese liegen vor allem im Innern der Inseln. Die A-Zellen, die Glukagon produzieren, findet man in der Peripherie. Ihr Anteil beträgt etwa 20 %. Verstreut in der Insel liegen wenige somatostatinenthaltende D-Zellen (5 bis 8 %). Die F-Zellen, die das pankreatische Polypeptid herstellen, sind schwer zu differenzieren, da ihre Zahl sehr gering ist (57).

2.1.3. Physiologie des Pankreas

Zusammen mit dem Speichel und der Gallenflüssigkeit übernimmt der in den Azini gebildete Pankreassaft die Verdauung. Er enthält die in den Azinuszellen gebildeten Enzyme und bicarbonatreiche Flüssigkeit, die in den zentroazinären Zellen produziert wird. Bei Durchtritt des Mageninhalts in das Duodenum wird durch intestinale Hormone die Sekretion des Pankreassaftes stimuliert.

Cholecystokinin induziert die Exocytose der Sekretgranula. Die in Tabelle 2 aufgeführten Verdauungsenzyme werden in das Drüsenlumen abgegeben und fließen in den Darm. In der Darmschleimhaut wird Enterokinase gebildet, die Trypsinogen zu Trypsin aktiviert. Trypsin kann alle Proenzyme aktivieren.

Sekretin stimuliert je nach Azidität des Mageninhalts die zentroazinären Zellen und erhöht den Bikarbonatgehalt des Sekrets. Damit stellt sich der für die Enzymaktivität benötigte pH-Wert ein (42).

Tabelle 2:

Verdauungsenzyme des Pankreas (42)

	Mengenanteile in %
inaktive Enzyme	
Trypsin(ogen)	40
Chymotrypsin(ogen)	2
(Pro)carboxypeptidase	32
(Pro)elastase	4
(Pro)phospholipase A ₂	?
aktive Enzyme	
Amylase	5
Lipase	1
Ribonuklease	?
Desoxyribonuklease	?
Trypsininhibitor	?

Die in den Langerhans'schen Inseln gebildeten Hormone des endokrinen Pankreas bestimmen vornehmlich den Kohlenhydratstoffwechsel.

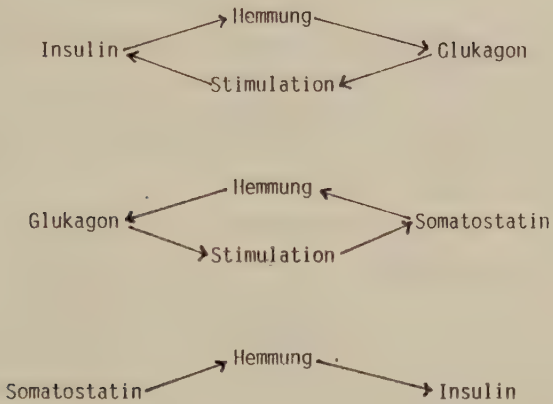
Das blutzuckersenkende Insulin wird in den B-Zellen gebildet. Von den drei Peptidketten des Proinsulins spaltet sich in den Granula das C-Peptid ab. Bei Stimulation wird es zu gleichen Teilen wie das Insulin ins Blut abgegeben. Es eignet sich zur Messung der endokrinen Aktivität, ist aber biologisch inaktiv. Insulin wird als kristalliner Zinkkomplex in den Granula gespeichert. Die Menge des ausgeschütteten Insulins ist hauptsächlich abhängig von der Blutzuckerkonzentration. Insulin beschleunigt den Transport von Glukose in Leber, Fett oder Muskelzelle und hat einerseits antikatabole Wirkung (Hemmung der Lipolyse und Glykogenolyse) und andererseits anabole Wirkung (Stimulation der Protein-, Glykogen- und Fettsäuresynthese).

Die Wirkung des Hormons wird über Rezeptoren vermittelt.

Blutzuckersteigernd wirkt vor allem das Glukagon, das in den A-Zellen synthetisiert wird. Seine Sekretion wird durch Hypoglykämie, Aminosäuren z. B. Arginin und Enterohormone stimuliert. Fettsäuren hemmen die Ausschüttung. Glukagon zeigt katabole Wirkung. Durch Glukoneogenese, Glykogenolyse und Hemmung der Glykogenese in der Leber wird Glukose als Energieträger zur Verfügung gestellt (39,57).

Das in den D-Zellen produzierte Somatostatin wirkt direkt, parakrin auf die Insulin- und Glukagonsekretion (97).

Die drei blutzuckerbeeinflussende Hormone haben folgende Wechselbeziehungen:



Ein Neuromechanismus stimuliert die Ausschüttung des in den F-Zellen gebildeten Pankreatischen Polypeptids (PP).
Es wirkt als Modulator auf die D-Zellen (60).

2.2. Pankreastransplantation

Schon 1892 versucht Minkowsky (59) den Diabetes mellitus operativ zu behandeln. Er verpflanzt pankreatektomierten Hunden Pankreasgewebe in die Bauchdecke.

Die erste erfolgreiche klinische Pankreastransplantation wird 1966 von Kelly und Mitarbeitern in Minnesota durchgeführt (45).

2.2.1. Vaskularisierte Transplantate

Ein Hauptproblem der Pankreastransplantation stellt immer noch die Behandlung der exokrinen Funktion dar. Zur Lösung dieses Problems wurden verschiedene Techniken getestet.

2.2.1.1. Sekretausschaltung

Die Duktusligatur ist eine einfache Art der Sekretausschaltung bei Pankreastransplantationen.

Nach Versuchen von Orloff et al. (68) an Ratten führt die Ligatur des Pankreasganges aber zur Selbstverdauung des Organs. Es entwickelt sich eine schwere Pankreatitis mit nachfolgender Fibrose und Zerstörung der Langerhans'schen Inseln. Durch die Stauung des Pankreassaftes bilden sich entweder richtige Pankreasfisteln oder die Lymphgefäße übernehmen die Funktion der Sekretableitung (82), so daß sich proteinreiche Flüssigkeit in der Bauchhöhle ansammelt. Beim immunsupprimierten Patienten kann sich das Exsudat leicht infizieren (29).

Im Zusammenhang mit mechanischer Unterbindung hat man versucht, die Sekretion medikamentös mit Glukagon (48) und mit Somatostatin (36) zu vermindern. Der Effekt reicht aber

nicht aus, um lokale Komplikationen zu vermeiden. Die postoperative Morbidität und Mortalität macht die Methode der Duktusligatur für den klinischen Einsatz unbrauchbar (37).

Die Okklusion des Ductus pancreaticus durch Kunststoffe, zum Beispiel Silikon-Gummi-Klebstoff (100) und Neoprene (22) oder biologische Stoffe wie Prolamin (49) und Fibrinkleber (18), gilt als die bislang technisch sicherste Methode. Auch sie führt über eine Pankreatitis zur Fibrosierung des exokrinen Drüsenanteils und zu einer Zerstörung der Inselarchitektur. Gooszen und Mitarbeiter (34) stellen nach 12 Monaten keine signifikante Verschlechterung der Glukosetoleranz fest. Langfristig ist aber ein Verlust der endokrinen Funktion zu erwarten (15).

Landgraf et al. (49) erzielen klinisch gute Erfolge mit einer Kombination aus Prolamin-Okklusion und hormonaler Blockade der exokrinen Pankreasfunktion mit Somatostatin. Geringere Entzündungserscheinungen lassen weniger Fibrose entstehen (100).

Experimentell wird festgestellt, daß die freie Drainage des Pankreassekrets in die Bauchhöhle kaum Komplikationen hervorruft (9, 92). Das Peritoneum resorbiert den inaktiven Pankreassaft ohne lokale Reaktionen (48). Bei klinischer Anwendung ergeben sich ähnliche Ergebnisse (84). Die Sekretion läßt nach und der Gang verschließt sich langsam. Akute Erscheinungen treten nicht auf (92).

Beim Vergleich verschiedener Techniken stellen Nghiem und Mitarbeiter (63) fest, daß jeglicher Verschluß des Ductus pancreaticus zu Fibrose und Atrophie und damit bei Segmenttransplantation zur Einschränkung der Glukosetoleranz führt.

Die Methoden der Sekretausschaltung sind technisch einfach.

2.2.1.2. Sekretableitung

Die Verbesserung der Operationstechniken hat eine neue Möglichkeit aufgezeigt: Die Ableitung des Sekrets in ein Hohlorgan.

Wegen der geringen mikrobiellen Kontamination bieten sich zur Drainage die ableitenden Harnwege an. Experimentelle Studien beim Hund zeigen, daß der Pankreassaft keinen negativen Einfluß auf den Harntrakt hat (31). Auch histologisch können keine Veränderungen an der Blasenwand festgestellt werden (78). Die proteolytischen Enzyme werden erst durch die Enterokinase im Darm aktiviert.

Die direkte Anastomose zwischen Ureter und Pankreasgang stellen Gliedman et al. (29) nach Entfernung der Niere her. Die Indikation zur Nephrektomie wird bei Duktopyelostomie und Duktoureterostomie auf Patienten mit terminalem Nierenversagen beschränkt (27).

Die Duktozystostomie wird in verschiedenen Modifikationen ausgeführt:

Segmental (17, 54) oder ganzes Organ (27, 95), mit (79) oder ohne Katheter (27), mit Vaterscher Papille (95), mit und ohne Milz (79).

Bei einer neuen Methode, die im Experiment am Hund (64) und klinisch am Menschen (80) erfolgreich ist, wird das gesamte Pankreas mit einem etwa 5 cm langen, auf beiden Seiten verschlossenen Stück Duodenum seit-zu-seit an die Harnblase anastomosiert. Vorteile dieser Operationstechnik sind das volle Pankreasvolumen und die Erhaltung der Gefäßversorgung.

In Madison, Wisconsin, ergibt sich bei dieser Operationsmethode eine Funktionsrate des Transplantats nach 22 Monaten von 74 % (n = 17) (80) (siehe Tabelle 3).

Sutherland und Moudry (89) geben in ihrer Registry für die Pankreastransplantation mit Duktozystotomie eine 1-Jahres-Funktionsrate von 50 % (n = 151) an.

Anfänglich transplantierte man das Pankreas als ganzes Organ in Einheit mit dem Duodenum.

Ein Versuch von De Jode und Howard (20) mit einer kutanen Fistel bringt nur kurzfristig eine Blutzuckernormalisierung. Largiader und Mitarbeiter (50) plazieren den Organkomplex intraabdominal mit einem Darmanschluß in Roux-Y-Technik. Da Duodenalgewebe immunologisch sehr aktiv ist, treten häufig Abstoßungsreaktionen mit Anastomosenlecks und Fistelbildung auf (93).

Die Idee, das Pankreas nur mit seiner Einmündungsstelle, der Vaterschen Papille, zu verpflanzen, bringt ebenfalls keinen Erfolg. Es entstehen Nekrosen an der Darmanastomose (2).

Später gibt es verschiedene Versuche, das exokrine Sekret bei einer Segmenttransplantation über den Duktus in eine nach Roux-Y-Technik ausgeschaltete Jejunumschlinge zu leiten:

Retroperitoneal (21) oder intraperitoneal (37), End-zu-End- (Pankreatiko-Enterostomie) oder End-zu-Seit-Anastomose (Dukto-Enterostomie) (35), mit oder ohne Katheter (37).

Im Huddinge Hospital, Stockholm, hat man mit der Pankreatikointerostomie eines segmentalen intraperitoneal gelagerten Transplantats gute Erfolge erzielt. Die 1-Jahres-Überlebens- bzw. Funktionsrate ist für den Patienten 87 %, für die gleichzeitig transplantierte Niere 78 % und für das Pankreas 54 % (n = 29) (96) (siehe Tabelle 3).

Die Gruppe um Calne transplantiert den Pankreasschwanz paratop und erreicht damit eine physiologische endokrine Drainage in das Pfortadersystem. Das exokrine Sekret wird in den Magen geleitet, wo der saure pH-Wert eine Aktivierung der Pankreasenzyme verhindert (14). Die 1-Jahres-Überlebens- bzw. Funktionsrate beträgt für den Patienten 90 %, für die simultan verpflanzte Niere 80 % und für das Pankreas 60 % (n = 10) (13) (siehe Tabelle 3).

Durch die Einführung des Cyclosporins und die damit verbesserte Immunsuppression ist wieder eine Pankreatikoduodenal-Transplantation möglich.

Starzl und Mitarbeiter (81) transplantieren einen "Eingeweidekomplex" bestehend aus Pankreas, einem kurzen Stück Duodenum und der Milz. Das Duodenum wird mit Seit-zu-Seit-Enterostomie an eine Jejunalschlinge des Empfängers anastomosiert. Die Erhaltung der Milz und damit der physiologischen Gefäßversorgung sollen thrombotischen Transplantatverlusten vorbeugen. Erst durch Verbesserung der Immunsuppression ist es möglich, diese immunologisch aktiven Organe zu verpflanzen.

Für Pankreastransplantationen mit Jejunaldrainage gibt das Transplantationsregister von Sutherland und Moudry eine 1-Jahres-Funktionsrate von 41 % (n = 239) an.

Tabelle 3:

Überlebens- und Funktionsraten

	Zeit	Patient	Niere	Pankreas	Anzahl
Stockholm (96)	12 Mon	87 %	78 %	54 %	n = 29
Cambridge (13)	12 Mon	90 %	80 %	60 %	n = 10
Madison (80)	22 Mon	keine Angabe		74 %	n = 17
Registry (89)	12 Mon	74 %	---	34 %	n = 911

2.2.2. Inselzelltransplantation

Nach den ersten enttäuschenden klinischen Versuchen mit vaskularisierten Pankreastranplantaten sucht man nach einer für den Patienten ungefährlicheren Methode (51).

Die Inselzelltransplantation gilt deshalb als weiterzuentwickelndes Gebiet.

1972 gelingt es Ballinger und Lacy (3) bei diabetischen Ratten mit isolierten intraperitoneal verpflanzten Inselzellen, Normoglykämie zu erzeugen.

Beim Menschen ist es schwierig, das endokrine vom exokrinen Gewebe zu trennen. Deshalb ist einerseits die Inselausbeute pro Spenderorgan nicht ausreichend, andererseits sind Azinireste für die Abstoßung der empfindlichen Inselzellen mitverantwortlich (40, 74).

Eine klinische Anwendung ist erfolglos. Innerhalb von 12 Monaten wurden die Patienten bei allen 166 bis Juli 1984 durchgeführten Inselzelltransplantationen wieder insulinabhängig (87).

2.3. Transplantationsmodell

Autologe, segmentale, heterotope Pankreastransplantation

Für die Untersuchungen technischer Aspekte der Pankreastransplantation verwenden Florack et al. (24) ein Autotransplantationsmodell. Bei der Interpretation der Ergebnisse können somit immunologische Reaktionen ausgeschlossen werden.

Der Pankreasschwanz eignet sich gut zur Autotransplantation. Wegen der anatomisch "freien" Lage wird das empfindliche Organ kaum durch Manipulationen geschädigt. Die Duodenaldurchblutung bleibt unbeeinträchtigt. Die Milzgefäße sind aufgrund ihrer ausreichenden Größe leicht zu anastomosieren (6).

Die Masse des Pankreasschwanzes entspricht 35 bis 50 % des Gesamtorgans. 30 bis 40 % der Masse reichen schon für eine befriedigende Normalisierung des Blutzuckerspiegels aus (94). Außerdem ist die Zahl der Inseln (1) und der Gehalt an Insulin und Glukagon (28, 61) im linken Anteil höher als im übrigen Organ.

Sutherland und Mitarbeiter (86) verwenden für eine Segmenttransplantation den linken Pankreasanteil lebender verwandter Spender. Die Gefahr der Abstoßungsreaktion ist durch die genetische Ähnlichkeit wesentlich geringer.

Die 1-Jahres-Überlebens- bzw. Funktionsrate ist bei lebenden Spendern für den Patienten 94 % und für das Pankreas 43 %, im Gegensatz zur Situation bei toten Spendern (78 % und 20 %).

Viele Autoren stellen bei der heterotopen Pankreastransplantation eine Hyperinsulinämie fest (8, 10).

Unmittelbar postoperativ beruht sie auf einem erhöhten Insulinausstoß, der durch die Ischämie des Transplantats ausgelöst wird (10). Nachdem der Insulingehalt aber hoch bleibt, muß es noch eine andere Erklärung für dieses Phänomen geben. Die Leber inaktiviert mit einem Enzym, der Insulinase (8), bei einmaliger Passage 54 % des Insulins (44). Wird durch die systemische Drainage der Extraktionsmechanismus der Leber umgangen, steigt der Insulinspiegel im peripheren Blut.

Calne und Brons (14) finden im peripheren Blutstrom einen zehnmal höheren C-Peptid- als Insulingehalt. Da das C-Peptid in der Leber nicht verstoffwechselt wird, entspricht also der C-Peptid-Gehalt im Peripherblut dem Insulingehalt im Pfortaderblut. Außerdem stellen Bewick et al. (10) fest, daß eine Denervierung die Hyperinsulinämie verstärkt, da die Ausschüttung des Pankreatischen Polypeptids neural gesteuert wird (60). Es wirkt über die Regulation des Somatostatins hemmend auf Insulin (97). Wird dieser Neuromechanismus unterbrochen, steigt die Insulinausschüttung.

In der vorliegenden Arbeit wird das Autotransplantationsmodell nach Florack (24) verwendet.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Gesamtprojekt

Diese Arbeit wird im Rahmen eines Gesamtprojekts "Pankreas-transplantation" erstellt. Das Projekt läßt sich in folgende Teile gliedern (siehe Tabelle 4):

Teil I

Vergleich verschiedener exokriner Drainagetechniken bei partieller Pankreatektomie. Ein Pankreassegment wird ektomiert, das andere bleibt in situ. Die Drainage führt entweder ins Duodenum, frei in die Bauchhöhle oder in den Magen (58).

Teil II

Vergleich unterschiedlicher Drainagetechniken des exokrinen Gangsystems bei autologer, segmentaler heterotoper Pankreas-transplantation nach totaler Pankreatektomie. Das linke Pankreassegment wird an die Iliakalgefäße transplantiert. Die Duktusdrainage führt frei in die Bauchhöhle oder in die Harnblase (23).

Teil III

Vergleich verschiedener Materialien zur Pankreasgangokklusion bei partieller Pankreatektomie. Ein Pankreassegment wird ektomiert, das andere bleibt in situ. Das Gangsystem wird entweder ligiert oder mit Ethibloc^R bzw. Fibrinkleber okkludiert (18).

Teil IV Eigene Untersuchungen

Vergleich unterschiedlicher Duktusdrainagen bei autologer, segmentaler, heterotoper Pankreastransplantation nach totaler Pankreatektomie. Das linke Pankreassegment wird an die Iliakalgefäße transplantiert. Der Duktus führt mit eingelegtem Katheter (als Modifikation der Gruppe mit Duktozystostomie in Teil II) in die Blase bzw. in eine nach Roux-Y-Technik ausgeschaltete Jejunumschlinge.

Teil V

Immunhistochemischer Nachweis von Insulin und Glukagon im Pankreas bei verschiedenen Drainagetechniken (83).

Tabelle 4: Gruppeneinteilung des Gesamtprojekts

Teil	Gruppe	Pankreatektomie (PPx)	Segment in situ	Transplantation (PxTx)	Duktusbehandlung
I	PPx-R	partiell links	rechtes	---	erhaltene Drainage ins Duodenum
	PPx-L-M	partiell rechts	linkes	---	Drainage in den Magen
	PPx-L	partiell rechts	linkes	---	offene Drainage in die Bauchhöhle
II	SegPxTx	total	---	linkes Segment	offene Drainage in die Bauchhöhle
	SegPxTx-B	total	---	linkes Segment	Drainage in die Harn- blase <u>ohne</u> Katheter
III	PPx-L-E	partiell rechts	linkes	---	Okklusion mit Ethibloc ^R
	PPx-L-F	partiell rechts	linkes	---	Okklusion mit Fibrin
	PPx-R-Lig	partiell links	rechtes	---	Ligatur
	PPx-R-F	partiell links	rechtes	---	Okklusion mit Fibrin
IV	SegPxTx-B	total	---	linkes Segment	Drainage in die Harn- blase mit Katheter
	SegPxTx-J	total	---	linkes Segment	Drainage in eine Jeju- numschlinge mit Katheter
Kontrolle				---	unbehandelt
V Immunohistochemischer Nachweis von Insulin und Glukagon					

3.2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist, zwei Techniken zur Drainage des Pankreasganges in ein Hohlorgan am Transplantationsmodell - autologe, segmentale und heterotope Pankreastreansplantation - zu vergleichen.

Als Bewertungskriterien werden der postoperative klinische Verlauf, die endokrine Funktion (Belastungstests) und das histologische Bild des Transplantats herangezogen.

3.3. Material und Methoden

3.3.1. Versuchstiere

Für die Untersuchungen werden 14 gemischtrassige, ausgewachsene, klinisch gesunde Hunde beiderlei Geschlechts (8 männliche und 6 weibliche) mit einem Körpergewicht von 20 bis 34 kg (durchschnittlich 27,1 kg) verwendet. Als Kontrollgruppe werden weitere 6 klinisch gesunde Hunde den gleichen Stoffwechselfests unterzogen.

3.3.2. Haltungsbedingungen

Die Hunde sind in schallgedämpften, 6 qm großen Einzelboxen untergebracht. Boxenwände und -böden sind mit Epoxiharz beschichtet. Die Raumtemperatur beträgt 22° C, bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50 bis 70 % unter Zwangsbe- und -entlüftung.

Die künstliche Beleuchtung ist einem Tag-Nacht-Rhythmus angepaßt. Die Beleuchtungsintensität steigt in der Tagphase (6 bis 18 Uhr) bis mittags auf 500 Lux an. In der Nachtphase (18 bis 6 Uhr) herrscht völlige Dunkelheit.

Die Fütterung erfolgt einmal täglich nach der Blutentnahme bzw. nach den Belastungstests mit handelsüblichem Hundefertigfutter (Floxo), das mit gekochtem Rindfleisch aufgewertet wird. Trinkwasser steht ad libitum zur Verfügung.

Frischoperierte Hunde der Gruppe mit Darmanastomose erhalten nach dreitägiger Nahrungskarenz einige Tage ballaststofffreie Sondennahrung (Fresubin).

Generell wird zur Substitution fehlender Pankreasenzyme (Lipase, Amylase und Proteasen) dem Futter Pankreatin (Pankreon^R Granulat) zugesetzt und je nach Farbe und Konsistenz des Kotes die Dosis (ca. 6 g pro Tier und Tag) festgelegt.

3.3.3. Versuchsplan

3.3.3.1. Gruppeneinteilung

Gruppe 1: SegPxTx-B

Segmentale Pankreas-Transplantation mit Drainage in die Harn-Blase (Duktozystostomie).

7 Hunden wird das linke Pankreassegment heterotop transplantiert. Die Milzgefäße werden an die Iliakalgefäße anastomosiert. Der Pankreasgang wird mit einem Katheterstück stabilisiert und in die Harnblase eingeleitet.

Gruppe 2: SegPxTx-J

Segmentale Pankreas-Transplantation mit Drainage in eine nach Roux-Y-Technik ausgeschaltete Jejunumschlinge (Duktoenterostomie).

7 Hunden wird das linke Pankreassegment heterotop an die Iliakalgefäße transplantiert. Der mit einem Katheterstück versehene Pankreasgang wird in eine ausgeschaltete Jejunumschlinge geleitet.

Gruppe 3: Kontrolle

6 klinisch gesunde Hunde werden jeweils einem Argininbelastungstest, einem intravenösen und einem oralen Glukosetoleranztest unterzogen.

3.3.3.2. Untersuchte Parameter

3.3.3.2.1. Laboruntersuchungen

Zum Nachweis der endokrinen Funktion des Pankreas werden Blutzucker, Insulin und Glukagon bestimmt.

Der Anstieg von Serumamylase und -lipase zeigt eine Schädigung des Pankreasgewebes an. Mit einer Harnstoff-N- und Kreatininbestimmung wird die Nierenfunktion kontrolliert. Durch Bestimmung der Leberwerte (AP, ALT und AST), der Serumelektrolyte (Na, K und Cl), der Proteing Gesamtkonzentration und des Hämatokrits sollen etwaige pankreasfremde Erkrankungen ausgeschlossen werden.

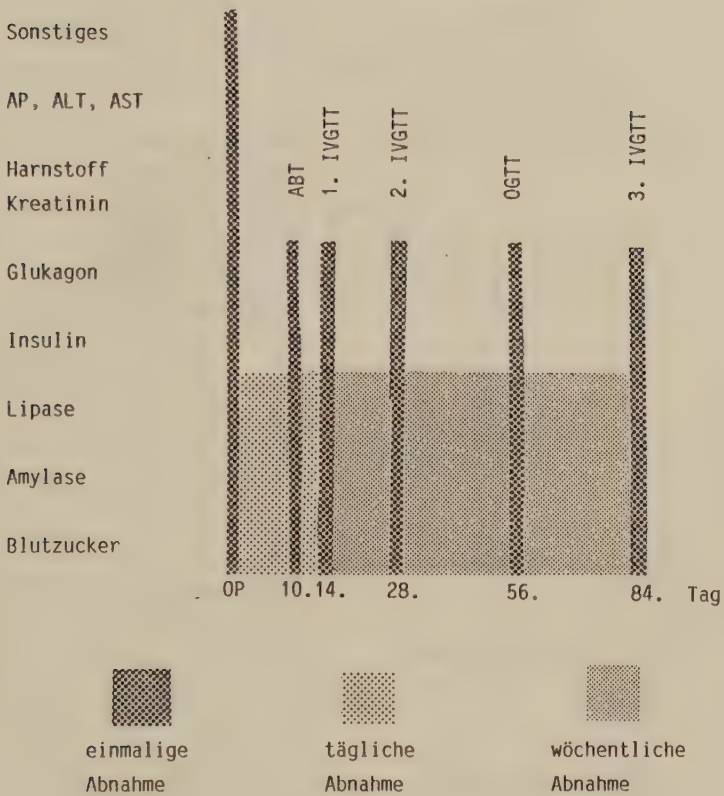
Am Operationstag werden vor Einleitung der Narkose ein Vorwert (VW) und nach Beendigung der Operation ein Nachwert (NW) entnommen.

Daraus werden bestimmt: Blutzucker, Insulin, Glukagon, Serumamylase, Serumlipase, Harnstoff-N, Kreatinin, AP, ALT, AST, Serumelektrolyte (Na, K und Cl), die Proteing Gesamtkonzentration und der Hämatokrit.

Die ersten 14 Tage p.op. einmal täglich und anschließend einmal wöchentlich bis zum Versuchsende werden Blutzucker, Serumamylase und Serumlipase bestimmt. Harnstoff-N und Kreatinin werden bis zur Stabilisierung des Allgemeinbefindens überwacht.

Abbildung 2:

Versuchsplan - Blutprobennahme



Sonstiges = Na, K, Cl, Proteingesamtkonzentration und Hämatokrit

OP = Operationstag

ABT = Argininbelastungstest

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

OGTT = oraler Glukosetoleranztest

3.3.3.2.2. Normalwerte beim Hund

Alanin-Aminotransferase (früher GPT)	bis 50 U/l (47)
Alkalische Phosphatase	bis 190 U/l (47)
Amylase	bis 1650 U/l (47)
Aspartat-Aminotransferase (früher GOT)	bis 40 U/l (47)
Chlorid	96 - 113 mmol/l (47)
Glukose	55 - 110 mg/dl (3,0 - 5,5 mmol/l) (47)
Harnstoff-N	10 - 25 mg/dl (47)
Insulin	16,9 μ U/ml $\pm$ 10,9 SD (2 - 67 μ U/ml) (n=129) (10) 5,8 μ U/ml $\pm$ 1,6 SD (n=30) (43) 6,4 μ U/ml $\pm$ 0,7 SEM (n=95) (72) 24,5 μ U/ml $\pm$ 11,1 SD (10 - 42 μ U/ml) (n=14) (101)
Kalium	3,5 - 5,1 mmol/l (47)
Kreatinin	bis 1,6 mg/dl (47)
Lipase	0 - 300 U/l (47)
Proteingesamtkonzentration	5,5 - 7,5 g/dl (47)
Natrium	140 - 155 mmol/l (47)
Hämatokrit	45 - 53 %
Glukagon (beim Menschen)	148 $\pm$ 10,7 SEM pg/ml (103 - 233 pg/ml) (n=12) (11) 75 pg/ml $\pm$ 34 SD (12)
(beim Hund)	148 $\pm$ 51 SEM mg/ml (?) (95 - 250 mg/ml) (n=3) (55)

3.3.3.2.3. Histologie

Die histologische Untersuchung wird zur Beurteilung der Gewebsschädigung herangezogen.

Nach Ablauf des Versuchszeitraumes wird bei allen Tieren während der Sektion eine Pankreasgewebsprobe entnommen.

Die Bewertung erfolgt nach folgenden Kriterien:

- Fibrose oder Atrophie des exokrinen Anteils
- Dilatation des Duktus
- Schädigung des Duktusepithels
- Verteilung und Aussehen der Inseln
- Hypertrophie und Nekrose der Inselzellen
- Entzündung oder Fibrose des Interstitiums

3.3.4. Untersuchungsmethoden

3.3.4.1. Blutproben

3.3.4.1.1. Probennahme

Die Blutentnahme wird morgens beim nüchternen Hund durchgeführt. Das Blut für die täglichen bzw. wöchentlichen Werte gewinnt man mit einer Kanüle aus der Vena cephalica antebra-
chii.

Bei den Belastungstests wird den Tieren ein Dauerkatheter in die Vena saphena lateralis gelegt, um eine reibungslose, zeitgerechte Entnahme zu ermöglichen.

3.3.4.1.2. Weiterverarbeitung (siehe Tabelle 5)

Der Blutzucker wird aus enteweißtem Vollblut bestimmt. Dazu wird 1 ml Uranylacetat 1,6 % mit 100 µl Blut vermischt.

Für die Glukagonbestimmung wird in ein EDTA-Röhrchen (10 mg EDTA-Na₂ als Antikoagulans) Aprotinin, ein basisches Polypeptid mit polyvalenter Proteinasenhemmwirkung, vorgelegt, so daß sich eine Konzentration von 500 KIE (Kininogenin-Inaktivator-Einheiten) pro ml Blut ergibt (25 µl Antagosan^R pro ml Blut).

Insulin und die übrigen Blutparameter werden aus Serum bestimmt. Alle Proben (für Glukose und Glukagon unmittelbar, die anderen nach der Gerinnung) werden in Eiswasser (4° C) aufbewahrt und in einer Kühlzentrifuge 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird abpipettiert und bis zur Bestimmung bei -20° C tiefgefroren.

Tabelle 5: Probensammlung

Parameter	Röhrchen	vorgelegte Lösung	Blut- menge	Bestimmung
Glukose	normales Reagenzglas	1 ml Uranyl- acetat 1,6 ‰	100 µl	Gluc-DH ^R Methode
Glukagon	EDTA- Röhrchen	75 µl Antagasan ^R	3 ml	RIA
Insulin	Serum- röhrchen	---	4 ml	RIA
übrige Blutpara- meter	Serum- röhrchen	---	10 ml	Standard- methoden im Zentrallabor*

Im Zentrallabor werden für die Pankreasenzyme folgende Bestimmungsmethoden verwendet:

Amylase: Substratbestimmung mit Maltotetraose

Lipase: Trioleinspaltung mit Messung der Trübungsabnahme im UV-Licht.

3.3.4.2. Urinprobe

Für die Bestimmung der Urinamylase wird spontan entleerter Mittelstrahlurin verwendet. Die Untersuchung erfolgt im Zentrallabor unter Standardmethoden.

* An dieser Stelle möchte ich mich beim Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie der TU München (Direktor: Prof. Dr. A. Oberdorfer) für die Durchführung der Laboruntersuchungen bedanken.

3.3.4.3. Bestimmungsmethoden

3.3.4.3.1. Glukose-Dehydrogenase-Test

Der Blutzucker wird mit einem enzymatischen Glukose-Dehydrogenase-Test ($\text{Gluc-DH}^{\text{R}}$) aus entweißtem Vollblut (siehe 3.3.4.1.2.) bestimmt.

Das Prinzip des Tests ist, daß eine Dehydrogenase β -D-Glukose zu D-Glukonolaktone oxidiert und gleichzeitig NAD zu NADH reduziert. Da nur β -D-Glukose durch das Enzym oxidiert wird, muß dem Enzymgemisch Mutorotase zugesetzt werden. Sie katalysiert die Epimerisation der übrigen Glukoseepimeren zu β -D-Glukose und verkürzt damit die Inkubationszeit (4).

Das entstandene NADH wird mit ultravioletem Licht (Wellenlänge 365 nm) als Extinktion im Photometer gemessen.

Gemäß der Gleichung



ist die Extinktion dem Blutzuckerwert proportional.

Es ergibt sich bei Multiplikation mit dem Faktor 632 die Glukosekonzentration in mg/dl (Umrechnungsfaktor für mmol/l ist 0,0555).

Die Qualitätskontrolle dieses Tests wird mit Labtrol^R durchgeführt.

3.3.4.3.2. Radioimmunoassay (RIA)

Der Radioimmunoassay dient zur Konzentrationsbestimmung von Hormonen.

Radioaktiv markiertes und nichtmarkiertes Hormon konkurrieren

ren um Bindungsstellen an einem spezifischen Antikörper (11). Der Antikörper mit dem gebundenen Hormon wird ausgefällt und die Radioaktivität des Präzipitats mit einem Gamma-Zähler bestimmt. Je höher die Hormonkonzentration in der Probe ist, desto weniger Radioaktivität wird gemessen.

3.3.4.3.2.1. Insulinbestimmung

Das Seruminsulin (siehe 3.3.4.1.) wird mit dem Insulin-Radioimmunoassay-Kit SB-INSI-1 (Sorin Biomedica, Saluggia) bestimmt.

Die Methode beruht auf dem Zwei-Antikörper-System (30). Erster Schritt ist die "kalte" Inkubation. Der zu untersuchenden Probe wird Meerschweinchen-Antiinsulin-Antikörper zugesetzt. An ihn lagert sich das in der Probe vorhandene Insulin in loser Bindung an.

Wird nun bei der "heißen" Inkubation radioaktiv markiertes (J-125) Insulin zugegeben, stellt sich zwischen den "Insulinen" ein Gleichgewicht ein. Der Antikörper-Insulin-Komplex wird anschließend mit einem zweiten Kaninchen-Antimeerschweinchen-Antikörper ausgefällt. In dem vorliegenden Kit sind die Antiinsulin-Antikörper vorpräzipitiert, so daß dieser Schritt entfällt. Das Präzipitat wird anschließend durch Mikrofiltration abgetrennt und gewaschen. Die Radioaktivität wird in einem Gamma-Zähler gemessen.

Bei jeder Bestimmung wird mit Hilfe von Standardinsulinen (heterogenes Humaninsulin) eine Standardkurve aufgestellt. An ihr wird die jeweilige Menge der zu messenden Probe abgelesen.

Die Hundertprozentmarke ergibt sich aus dem Verhältnis der Gesamtbindungsaktivität des Antikörpers (Standard 0, nur Radioinsulin gebunden) zur Gesamtaktivität von J-125. Der

dreifache Variationskoeffizient (prozentuale Standardabweichung), abgezogen von 100 %, ergibt die untere Nachweisgrenze.

Der 50 %-Interzept (Insulinwert bei 50 %-iger Aktivität) gilt als Kontrolle für die Verwendbarkeit der Standardkurve.

Hämolytische Proben können nicht bestimmt werden, da sich in den Erythrozyten ein insulinspaltendes Enzym befindet, das bei Hämolyse austritt und die gemessenen Insulinwerte verfälscht (11).

3.3.4.3.2.2. Glukagonbestimmung

Für die Bestimmung des Plasmaglukagons (siehe 3.3.4.1.) wird der Glukagon-Radioimmunoassay-Kit "Glukagon" (Firma Serono Diagnostics, Freiburg) verwendet.

Der Test benutzt die Polyäthylenglykol-Ausfällung (PEG-Technik).

Nach der "kalten" Inkubation mit Kaninchen-Antiserum und "heißer" Inkubation mit J-125-Radioglukagon wird der Antikörperkomplex mit PEG ausgefällt. Als Carrierserum, zur Vergrößerung der Masse, wird Rindergammaglobulin zugesetzt. Die Probe wird abzentrifugiert und die Radioaktivität des Bodensatzes gemessen.

Wie beim Insulin wird der Glukagonmeßwert an der Standardkurve, die mit heterogenem Humanglukagon erstellt ist, abgelesen (siehe 3.3.4.2.2.1.).

In der vorliegenden Arbeit können die Insulin- und Glukagonwerte nur untereinander und nicht mit den in der Literatur angegebenen Werten (10, 11, 12, 43, 55, 72, 102) verglichen werden, da die Kompatibilität der humanspezifischen RIA-Kits für Hunde nicht nachgeprüft wurde.

3.3.4.4. Histologische Färbemethoden

Für die lichtmikroskopischen Untersuchungen werden die in 6 %-igem Formalin fixierten Pankreasgewebsproben in Paraffin eingebettet. Die Schichtdicke der angefertigten Schnitte beträgt 5 μm .

Als Übersichtsfärbung wird eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung verwendet.

Bindegewebe wird mit der Trichrom-Färbung nach Masson-Goldner dargestellt (32).

3.3.5. Versuchsdurchführung

3.3.5.1. Präoperative Maßnahmen

Die Tiere werden am Tag vor der Operation einer klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen, um akute Erkrankungen auszuschließen.

3.3.5.2. Narkose

Nach zwanzigstündigem Fasten werden die Hunde mit Azepromazin (Vetranquil^R 1 %) in der Dosierung von 1 mg/kg KGW intramuskulär sediert. Zur Narkoseeinleitung wird 10 Minuten später das Morphinderivat Levomethadon mit einem atropin-ähnlichen Zusatz (1-Polamivet^R) in einer Dosierung von 1 mg/kg KGW intravenös verabreicht.

Bei Eintritt der Vollanästhesie werden die Hunde intubiert und zur Operation vorbereitet. Zur Unterhaltung der Narkose wird über eine Dauertropfinfusion 40 ml (= 2 mg) Fentanyl^R in 500 ml Ringer-Laktat-Lösung verdünnt nach Wirkung zugeführt. Außerdem wird über ein Inhalationsgerät mit Lachgas und Sauerstoff im Verhältnis 2:1 und nach Bedarf mit 0,5 - 1 % Halothan assistiert beatmet. Ein EKG-Gerät kontrolliert die Herzfunktion. Durch arterielle Blutgasanalyse wird der Basenexzess BE bestimmt und wenn nötig, mit Natriumbikarbonat nach der Formel:

$$BE \times 0,3 \times \text{kg KGW} = \text{mval HCO}_3^-/\text{Patient}$$

(1 mval = 2 ml einer 4,2 %-igen NaHCO₃-Lösung) ausgeglichen.

Mit Ringer-Laktat-Lösung (etwa 10 ml/kg/h) wird Volumen substituiert.

Nach Beendigung der Operation wird drei Minuten lang die Sauerstoffkonzentration des Beatmungsgeräts auf 100 % erhöht, um einer Lachgashypoxie vorzubeugen (Sauerstoffdusche).

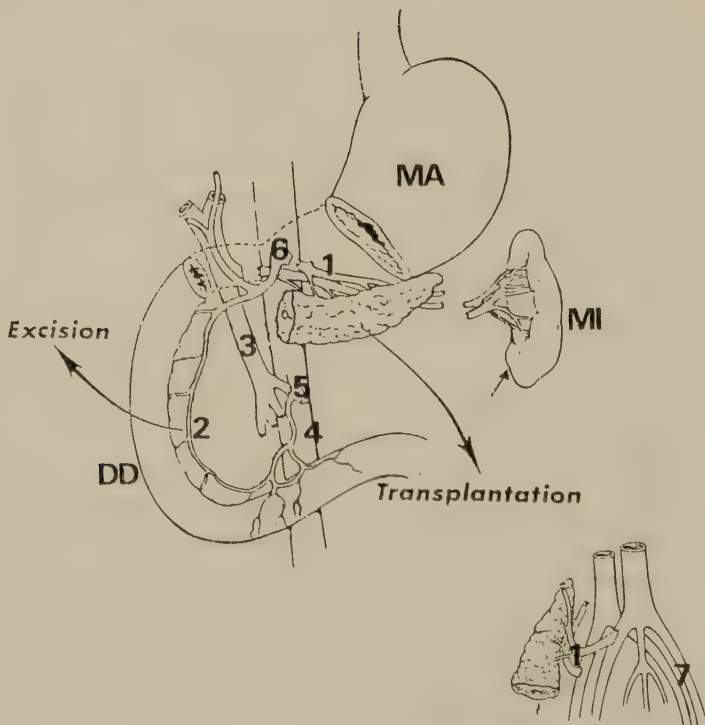
3.3.5.3. Operationstechnik

Der Hund ist in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert. Zur Narkoseüberwachung und postoperativen Blutentnahme liegt jeweils ein Dauerkatheter in der Vena jugularis externa dextra und in der Arteria carotis dextra. Der arterielle Katheter wird nach Beendigung der Operation entfernt. Nach medianer Laparotomie mit einer Schnittlänge vom Schaufelknorpel bis zur Harnblase wird das Ligamentum falciforme zusammen mit umbilikalem Fettgewebe exzidiert. Nach Einsetzen des selbsthaltenden Wundspreizers wird das Pankreas dargestellt: Die Milz wird lateral aus der Bauchhöhle vorge-lagert, der Magen und das große Netz von einem Assistenten nach kranial gehalten und das Darmkonvolut nach kaudal abge-drängt.

Der Pankreasschwanz wird von seinem umgebenden Gewebe ge-löst. Die Präparation der zu anastomosierenden Gefäße be-ginnt am Zusammenfluß von Milz- und Portalvene. Um einen besseren Zugang zum Ursprung der Milzarterie, dem Truncus coeliacus, zu haben, werden Arteria gastrica sinistra und Vena gastroepiploica dextra durchtrennt. Die Durchblutung des Magens wird dadurch nicht nachhaltig beeinträchtigt. Werden in dieser Phase Gefäßanomalien entdeckt, ist der Hund für eine Autotransplantation nicht geeignet und wird für Teil III (18) des Gesamtprojekts verwendet. Milzarterie und -vene werden im milznahen Bereich abgesetzt und eine Sple-nektomie durchgeführt,

Zur Entnahme des Transplantats wird an der Enge zwischen Körper und Schwanz eine Massenligatur gesetzt und der Schwanz abgetrennt. Die Arteria lienalis wird an ihrem Ur-sprung ligiert, die Vena lienalis mit einer Gefäßklemme nach Satinsky an ihrer Mündung zur Vena portae abgesetzt. Die Exzisionsstelle wird mit doppelarmiertem 6-0 Vicrylfaden übernäht (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3:
Operationstechnik



MA Magen
DD Duodenum
MI Milz
LS Lobus sinister

1 Milzgefäße
2 Duodenalgefäße
3 Pfortader
4 Aorta
5 A. mesenterica cran.
6 Truncus coeliacus
7 Iliakalgefäße

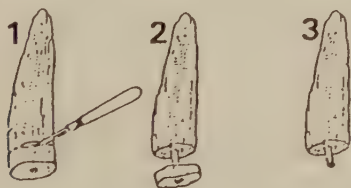
Das Organsegment wird mit gekühlter (4° C), heparinisierter Ringer-Lösung (5000 IE pro 500 ml) perfundiert und in gekühlter physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt.

Milzarterie und -vene werden durch End-zu-Seit-Anastomosen (24, 90) mit den freigelegten rechten Iliakalgefäßen verbunden. Das Transplantat wird intraperitoneal gelagert. Die "kalte Ischämiezeit" (Perfusion und Revaskularisation) beträgt ungefähr 45 Minuten.

Die Spitze des Pankreasschwanzes, die nicht über die anastomosierten Milzgefäße versorgt ist, wird abpräpariert, der Pankreasgang freigelegt und eröffnet (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4:

Präparation des Pankreasganges am Transplantat (52)



- 1 = Eröffnen der Pankreaskapsel
- 2 = präparierter Pankreasgang
- 3 = fertiges Transplantat

In den Duktus wird ein etwa 3 cm langes Stück eines Plastikvenenkatheters (Stint) mit dem Durchmesser 0,5/0,9 mm zur Hälfte eingeführt und mit einer Ligatur bei Gr. 1 SegPxTx-B aus nicht resorbierbarem und bei Gr. 2 SegPxTx-J aus resorbierbarem Faden befestigt.

Gruppe 1: SegPxTx-B Duktozystostomie (siehe Abbildung 5 B)

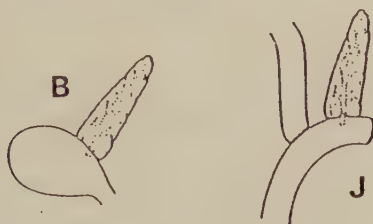
Das Transplantat wird bei der Reanastomosierung so plaziert, daß die Schnittfläche nach kaudal gerichtet ist. Die Pankreaskapsel wird lateral der Blasenmedianen mit einer fortlaufenden Naht (6-0 Vicryl) an die Serosa adaptiert und das Katheterende durch eine mit dem Elektrokauter durchgeführte Minizystostomie in den Blasenhohlraum eingeführt. Der Pankreasgang wird nicht an der Blasenwand befestigt, sondern nur über die Kapseladaptation gehalten.

Gruppe 2: SegPxTx-J Duktoenterostomie (siehe Abbildung 5 J)

Nach der Reanastomosierung ist die Schnittfläche des Transplantats nach kranial gerichtet. Etwa 30 cm distal des Pylorus wird das Jejunum an einer gefäßfreien Stelle des Gekröse durchtrennt. Der abführende Schenkel wird mit einer einstülpenden Naht (modifiziert nach Lember) (75) blind verschlossen. Der zuführende Schenkel wird etwa 20 cm weiter distal antimesenterial mit einer End-zu-Seit-Anastomose durch eine zweischichtige einreihige Darmnaht dem Jejunum isoperistaltisch wieder angeschlossen. Das Gekröse wird an den Mesenterialspalten mit Knopfheften adaptiert. Anschließend wird 2 cm distal des Blindendes der kathetergefestigte Pankreasgang (wie bei Gruppe 1 beschrieben) in das Darmlumen eingeführt und ebenfalls nur durch Kapseladaption gehalten.

Abbildung 5:

Anschluß des Pankreasganges an das "Abflußorgan" (52)



B = Gruppe 1 SegPxTx-B, Duktözystostomie

J = Gruppe 2 SegPxTx-J, Duktoenterostomie

Die rechtsseitige Pankreatektomie wird unter Schonung der Duodenalgefäße modifiziert nach Markowitz (56) durchgeführt. Der Wundverschluß erfolgt dreischichtig.

Diese Operationstechnik entspricht im Autotransplantationsmodell einer totalen Pankreatektomie mit Transplantation des linken Pankreassegments (vgl. Tabelle 4).

3.3.5.4. Postoperative Versorgung

Bis zur Stabilisierung des Allgemeinbefindens, aber mindestens 5 Tage, erhalten die Tiere pro Tag 1 Liter Ringer-Laktat-Lösung als Dauertropfinfusion.

Als Analgetikum wird bei Bedarf in den ersten Tagen nach der Operation Metamizol (Novalgin^R) in einer Dosierung von 1,5 ml = 500 mg Metamizol-Natrium pro 10 kg KGW intravenös verabreicht.

Die antibiotische Versorgung erfolgt in einer Depot-Penicillin-Streptomycin-Kombination (Tardomyocel III comp.^R), 0,1 ml/kg KGW subkutan dreimal alle zwei Tage dosiert. Tritt Fieber auf, erhalten die Tiere intravenös das Cephalosporin Cefoperazon (Cefobis^R) in einer Dosierung von 1 g/Tag über 3 Tage.

Ab dem ersten Tag nach der Operation wird den Tieren Wasser ad libitum angeboten.

Die Fütterung wird nach folgendem Schema durchgeführt:

Fütterungsschema:

Tage p.op.	1. Tag	2.+3. Tag	4.+5. Tag	6.+7. Tag
Gruppe 1 SegPxTx-B	Fresubin		Normalfutter	
Gruppe 2 SegPxTx-J	kein Futter	Fresubin	suppiges Fertigfutter	

3.3.5.5. Belastungstests

Zum Nachweis der endokrinen Funktion des Pankreas werden Belastungstests durchgeführt:

Am 10. Tag p.op. ein Argininbelastungstest (ABT), nach 2, 4 und 12 Wochen ein intravenöser Glukosetoleranztest (IVGTT) und nach 8 Wochen ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT).

Alle Tests werden morgens am nüchternen, unsedierten Hund durchgeführt.

3.3.5.5.1. Argininbelastungstest (ABT)

Argininhydrochlorid stimuliert den Insulin- und Glukagonausstoß der pankreatischen Inselzellen (16).

Zur Ermittlung einer Baseline werden drei Werte bei -20, -10 und 0 Minuten entnommen, um physiologische Sekretionsschwankungen zu erkennen.

Mit Hilfe eines Infusomaten wird Argininhydrochlorid (6 %) in einer Dosierung von 11,7 mg/kg/min über 40 Minuten infundiert. Blutproben werden bei 5, 10, 20, 30 und 40 Minuten entnommen.

3.3.5.5.2. Intravenöser Glukosetoleranztest (IVGTT)

Mit dem Glukosetoleranztest kann ein subklinischer Diabetes mellitus (Störung des Glukosestoffwechsels ohne Erhöhung des Nüchternblutzuckers) diagnostiziert werden (76).

Nach Entnahme eines Nullwertes wird Glukose in 50 %-iger Lösung (0,5 g/kg KGW) innerhalb von 30 Sekunden an der Vena cephalica antebrachii injiziert.

Blutproben werden zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten.

3.3.5.5.3. Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Beim OGTT kann man die erhaltenen Werte wegen der unterschiedlichen Resorptionsgeschwindigkeiten nur tendentiell beurteilen.

Nach Entnahme des Nullwertes werden 1,5 g/kg KGW Glukose in 50 %-iger Lösung oral appliziert. Die Blutentnahme erfolgt nach 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten.

3.3.5.6. Sektion

Nach einem Versuchszeitraum von 3 Monaten werden die Hunde mit Pentobarbital (Narcoren^R) in einer Dosierung von 20 mg/kg KGW in Narkose gelegt. Das Abdomen wird eröffnet und der Oberbauchsitus beurteilt. Das Pankreas wird in toto entnommen. Größe, Farbe, Konsistenz, Zustand der Gefäße und des Gangssystems werden dokumentiert. Anschließend wird das Tier mit einer Überdosis Narkotikum euthanasiert. Das entnommene Organ wird mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und eine Gewebeprobe von 2 x 1 x 1 cm in 6 %-igem Formalin fixiert.

3.3.6. Berechnungen und Statistik

Alle Meßergebnisse werden gruppenweise in Mittelwerten $\bar{x}$ (arithmetisches Mittel) mit Standardabweichung SD und Standardfehler SEM errechnet.

K-Wert

Der K-Wert ist eine numerische Größe für die Eliminationsrate der intravenös zugeführten Glukose und damit ein qualitatives Maß für die endokrine Funktion (53). Er drückt den Glukoseabfall pro Minute aus, wird als Logarithmusfunktion zwischen 1-Minuten- und 30-Minuten-Wert berechnet und in Prozent pro Minute (%/min) angegeben.

(Die Glukoseausscheidung im Urin kann vernachlässigt werden, da nur kurzfristig die Nierenschwelle von 200 mg/dl überschritten wird (43)).

Insulinogener Index

Der insulinogener Index gibt das Verhältnis des Insulinausstoßes zum auslösenden Glukosereiz wieder und gilt damit als vergleichbare Größe der sekretorischen Kapazität (77).

Jeweils vom ersten Spitzenwert (1 Minute beim IVGTT und 30 Minuten beim OGTT) wird der Basalwert abgezogen und ein Quotient aus Insulin- und Glukoseanstieg gebildet.

Totale Insulinsekretion (TIS)

Beim TIS-Wert wird die Synthesefähigkeit der Betazelle mit einbezogen. Der Gesamtinsulinausstoß berechnet sich aus dem Integral der Fläche zwischen Insulinkurve und Basallinie und wird in $\mu\text{U/ml/min}$ angegeben (101).

Insulin-Glukagon-Verhältnis (Ins-Glu-Ratio)

Das Insulin-Glukagon-Verhältnis ist eine reinrechnerische Größe, die den Insulinwert, gemessen in $\mu\text{U/ml}$, zum Glukagonwert, gemessen in pg/ml , dimensionslos in Beziehung setzt.

Signifikanz (p)

Die Signifikanz gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Unterschiede zwischen den Stichproben rein zufällig bedingt sind oder durch den Versuch hervorgerufen werden.

Ausgedrückt wird die Signifikanz in Prozent:

$p \leq 0,05$ wird als signifikant,

$p \leq 0,01$ als hochsignifikant bezeichnet.

Beim Gruppenvergleich verwendet man den U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney, da es sich um verschiedene Tiere, d. h. unabhängige Stichproben handelt.

4. Ergebnisse

Bei der Beschreibung der Ergebnisse werden folgende Abkürzungen als Gruppenbezeichnungen gebraucht:

Gruppe 1: SegPxTx-B

Segmentale Pankreas-Transplantation des linken
Anteils mit Duktusdrainage in die Harn-Blase

Gruppe 2: SegPxTx-J

Segmentale Pankreas-Transplantation des linken
Anteils mit Duktusdrainage in eine nach Roux-Y-
Technik ausgeschaltete Jejunumschlinge

Gruppe 3: Kontrolle

Gesunde Hunde, die den Belastungstests unterzogen
werden

4.1. Klinischer Verlauf

Gruppe 1: SegPxTx-B

In dieser Gruppe (n = 7) ist der Pankreasschwanz heterotop transplantiert. Die exokrine Drainage führt in die Harnblase (siehe 3.3.5.3.).

Während der Operation gibt es nur bei einem Hund Schwierigkeiten, da die Durchblutung des Pankreassegments durch das Mesometrium beeinträchtigt wird. Eine durchgeführte Ovariohysterektomie hebt die Kompression auf. Danach erholt sich das Transplantat rasch. Bei allen anderen Tieren verläuft die Operation komplikationslos.

Postoperativ haben zwei Hunde gastrointestinale Störungen mit Fieber, Erbrechen und Durchfall. Eine symptomatische Behandlung ist ausreichend.

Drei Hunde haben vorübergehend eine leichte Erhöhung der Körpertemperatur in subfebrile Bereiche (bis 39,5° C).

Bei zwei Hunden bleibt die Körpertemperatur im Normalbereich (38 - 39° C). Die Tiere sind von Anfang an munter.

Das Allgemeinbefinden bleibt bei allen Hunden über den gesamten Versuchszeitraum ungestört. Sporadisch tritt leichter Durchfall auf, der aber durch Erhöhung der Pankreatindosis (Pankreon^R-Granulat) zur Substitution der Verdauungsenzyme wieder verschwindet.

Das Körpergewicht der Hunde verringert sich durchschnittlich um 13 %.

Gruppe 2: SegPxTx-J

Bei ebenfalls heterotoper Transplantation drainiert der Duktus in dieser Gruppe (n = 7) in eine Roux-Y-Technik ausgeschaltete Jejunumschlinge (siehe 3.3.5.3.).

Die Operationen verlaufen alle problemlos.

Ein Hund muß am 3. Tag p.op. wegen starker Schmerzen, Erbrechen und Blutungen im Bauchraum eingeschláfert werden. Die Laborwerte sprechen für eine akute Hepatopathie.

Vier Hunde haben in der ersten Woche Fieber (über 40° C) und werden zusätzlich mit Cephalosporin (siehe 3.3.5.4.) behandelt. Eine Flüssigkeitssubstitution (Ringer-Laktat-Dauertropfinfusion) wird bis zur Stabilisierung des Allgemeinbefindens durchgeführt. Nach 10 Tagen haben sich auch diese Hunde erholt.

Ungestörten postoperativen Verlauf zeigen zwei der Hunde.

Ein Hund leidet während des gesamten Versuchszeitraumes an immerwiederkehrendem therapieresistenten Juckreiz. Leichte Durchfälle bei einem der oben genannten Hunde können auch durch vermehrte Gabe von Pankreasenzymen nicht beeinflußt werden.

Die anderen Hunde bleiben im weiteren Verlauf klinisch unauffällig. Das Körpergewicht sinkt durchschnittlich um 14 %.

4.2. Exokrine Funktion

4.2.1. Pankreasenzyme im Blut

Serumamylase (Abbildung 6 und Tabelle 6)

Serumlipase (Abbildung 7 und Tabelle 7)

Bei Bestimmung der Amylase (Vorwert aller am Versuch beteiligten Hunde) ergibt sich ein erheblicher Unterschied zur Angabe des Normalwertes. Im Gegensatz zu Kraft und Dürr (47) beträgt der in den vorliegenden Untersuchungen ermittelte Durchschnittswert für gesunde Hunde $295,7 \text{ U/l} \pm 69,5 \text{ SEM}$ bei Schwankungen von 179 bis 447 U/l ($n = 43$).

Die gemessenen Lipasewerte entsprechen den von Kraft und Dürr angegebenen und liegen unter 300 U/l (durchschnittlich $79,6 \text{ U/l} \pm 15 \text{ SEM}$).

Gruppe 1: SegPxTx-B

Die Serumamylase erreicht nach stufenweisem Anstieg am 3. Tag p.op. ihren höchsten Wert mit $1139,1 \text{ U/l} \pm 242,3 \text{ SEM}$. Mit gleichmäßigem Abfall kehrt sie am 12. Tag p.op. wieder auf den individuellen Ausgangswert zurück, und bewegt sich während des Versuchszeitraumes im physiologischen Bereich (230 - 275 U/l).

Die Serumlipase steigt schon am Operationstag (Nachwert) an. Ihren Peak hat sie aber ebenfalls am 3. Tag p.op. mit $4805,6 \text{ U/l} \pm 1849,8 \text{ SEM}$ und fällt bis zum 14. Tag kontinuierlich ab. Der Lipasewert eines Hundes steigt am 21. Tag auf 11222 U/l und hebt damit den Mittelwert stark an. Am 49. Tag hat sich bei diesem Hund die Serumlipase wieder normalisiert. Alle anderen Hunde sind ab dem 14. Tag p.op. im physiologischen Bereich.

Gruppe 2: SegPxTx-J

In dieser Gruppe (n = 6) mit Duktusdrainage in den Darm steigen die Amylasewerte nur geringfügig an. Am 3. Tag nach der Operation erreichen sie $773,2 \text{ U/l} \pm 115,6 \text{ SEM}$ und fallen bis zum 14. Tag langsam auf die 450 U/l-Marke ab. Bis zum Versuchsende schwanken die Werte zwischen 221 und 306 U/l.

Schon am 2. Tag p.op. hat die Serumlipase einen Peak bei $2001,2 \text{ U/l} \pm 948,2 \text{ SEM}$. Der höchste Mittelwert ($2207,0 \text{ U/l} \pm 1554,2 \text{ SEM}$) am 7. Tag wird von einem Hund verursacht, der aber schon am übernächsten Tag wieder mit den anderen Hunden vergleichbare Werte hat.

Die starken Schwankungen über den gesamten Versuchszeitraum gehen von einem Hund aus, der immer wieder (9., 11., 12., 42. und 56. Tag) Werte über 6000 U/l aufweist. Ein weiterer Hund hat leicht erhöhte Werte, während die Lipase aller anderen Hunde nach 3 Wochen unter 100 U/l sinkt.

Gruppenvergleich

Unmittelbar postoperativ (1. bis 5. Tag) liegen die Serumamylase- und -lipasewerte in Gr. 1 SegPxTx-B höher als in Gr. 2 SegPxTx-J. Nach dem 6. Tag liegen die Blutspiegel der Pankreasenzyme in Gruppe 2 höher als in Gruppe 1. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen treten nicht auf.

Tägliche Werte

Amylase

□ SegPxTx-B
▨ SegPxTx-J

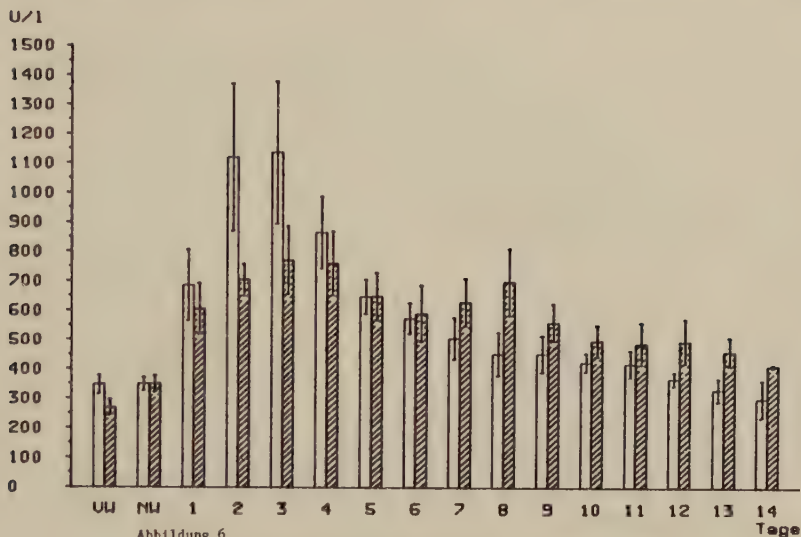


Tabelle 6

Tägliche Werte Serumamylase (U/l)

Tag	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
VW	347,9	84,5	31,9		270,8	62,9	25,7	
NW	350,4	59,5	22,5		350,7	66,4	27,1	
1.	687,4	319,0	120,6		606,8	213,4	87,1	
2.	1122,4	664,6	251,2		706,5	132,3	54,0	
3.	1139,1	641,0	242,3		773,2	283,2	115,6	
4.	867,7	325,5	123,0		763,3	266,2	108,7	
5.	649,3	154,5	58,4		651,3	197,1	80,5	
6.	576,1	139,1	52,6		592,7	236,4	96,5	
7.	508,1	189,9	71,8		631,7	197,9	80,8	
8.	455,3	197,0	74,4		700,7	297,7	114,2	
9.	455,3	164,0	62,0		562,8	156,1	63,7	
10.	426,4	82,3	31,3		500,2	130,4	53,2	
11.	420,7	120,8	45,6		489,8	177,1	72,3	
12.	369,4	59,4	22,5		498,2	184,8	75,4	
13.	332,6	101,7	38,4		463,0	120,0	49,0	
14.	303,0	107,6	62,1		414,0	5,6	4,0	

$\bar{x}$ = Mittelwert
SD = Standardabweichung
SEM = Standardfehler
SegPxTx-B = Dukszystostomie
SegPxTx-J = Duksentrostomie
VW = Vorwert
NW = Nachwert

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

Tägliche Werte

Lipase

□ SegPxTx-B
▨ SegPxTx-J

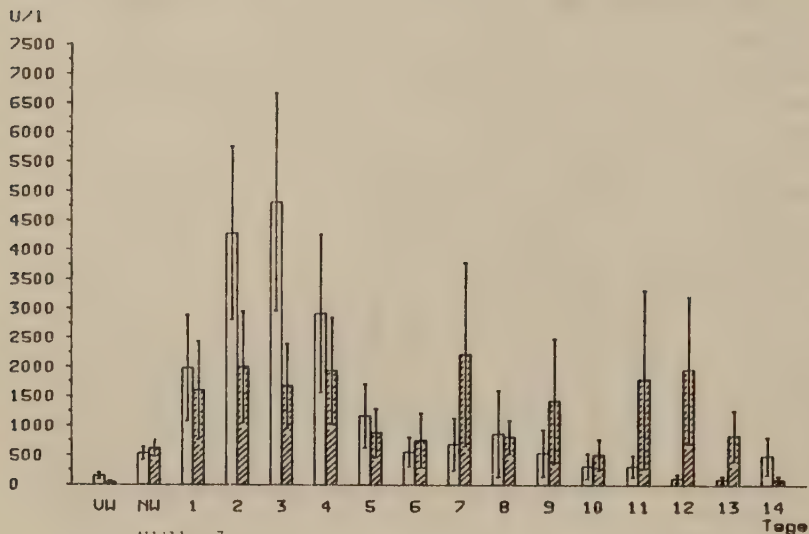


Tabelle 7

Tägliche Werte Serumlipase (U/l)

Tag	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				p	Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM			$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
VW	154,2	125,4	51,2			44,5	49,3	20,1	
NW	538,1	275,7	104,2			621,5	339,4	138,6	
1.	1983,9	2386,4	902,0			1602,8	2037,2	831,7	
2.	4276,9	3889,8	1470,2			2001,1	2120,2	948,2	
3.	4805,6	4894,0	1849,8			1674,6	1606,1	718,3	
4.	2908,9	3350,7	1342,0			1934,0	2213,2	903,5	
5.	1164,6	1419,4	536,5			880,2	991,7	404,9	
6.	557,6	644,9	243,8			751,0	1116,0	455,6	
7.	685,1	1158,9	438,0			2207,0	3806,9	1554,2	
8.	862,7	1919,7	725,6			808,5	678,6	277,0	
9.	538,9	1030,8	389,6			1418,2	2583,7	1054,8	
10.	320,6	554,7	209,6			509,2	626,2	255,6	
11.	316,0	404,6	180,9			1782,0	3365,0	1504,9	
12.	117,4	181,6	68,6			1942,5	3043,1	1242,4	
13.	92,7	140,7	53,2			827,3	1025,7	418,8	
14.	492,3	539,2	311,3			97,0	86,3	61,0	

$\bar{x}$ = Mittelwert
SD = Standardabweichung
SEM = Standardfehler
SegPxTx-B = Dukozytostomie
SegPxTx-J = Dukoenterostomie
VW = Vormwert
NW = Nachwert

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2
b: Gr. 1 mit Gr. 3
c: Gr. 2 mit Gr. 3

4.2.2. Urinamylase

(Abbildung 8 und Tabelle 8)

Zum Nachweis einer funktionierenden Drainage wird bei Gruppe 1 SegPxTx-B die Urinamylase bestimmt.

Die einzelnen Werte können nur qualitativ beurteilt werden, da Mittelstrahlurin und nicht 24-Stunden-Sammelurin untersucht wird. Tendentiell lassen sich die Urinamylasewerte aber beurteilen, da bei Gruppe 2 SegPxTx-J, die als Verlaufskontrolle dient, alle gemessenen Werte unter 30 U/l liegen.

Der Mittelwert aller Hunde der Gruppe 1 hat seinen niedrigsten Wert am 2. Tag p.op.

Zwei der Hunde haben von Anfang an eine sehr niedrige Urinamylase. Bei einem anderen Hund geht die Konzentration ab dem 42. Tag stark zurück.

Alle bei den übrigen Hunden gemessenen Amylasewerte sind vier- bis fünfstellig und liegen zwischen 1280 U/l und 68500 U/l.

Die höchsten Amylasekonzentrationen finden sich im Urin zweier Hunde, deren Pankreas bei der Sektion makroskopisch unverändert erscheint.

Urinamylase SegPxTx-B

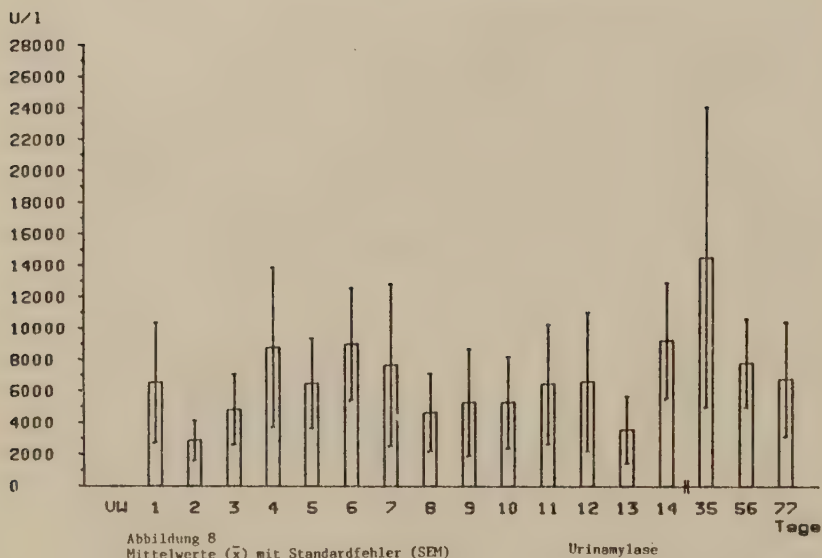


Tabelle 8 Tägliche bzw. wöchentliche Werte Urinamylase (U/l)

Gruppe 1: SegPxTx-B
(n = 7)

Tag	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	Tag	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM
VW	5,0	0,0	0,0	21.	14095,0	13994,8	5713,4
1.	6570,6	10066,6	3804,8	28.	8572,3	15026,2	6134,4
2.	2894,3	3321,5	1255,4	35.	14435,6	25018,7	9456,2
3.	4864,7	5888,3	2255,6	42.	14284,3	21463,4	8112,4
4.	8786,2	11319,1	5062,0	49.	17049,5	19169,7	7826,0
5.	6499,0	6366,4	2847,1	56.	7756,5	6853,6	2798,0
6.	8997,3	9344,0	3531,7	63.	9426,8	13468,8	6023,4
7.	7659,2	12548,4	5122,9	70.	9607,0	20042,0	8182,1
8.	4660,0	5962,6	2434,2	77.	6733,0	8045,2	3597,9
9.	5296,2	8195,1	3345,6	84.	4963,8	6135,6	2504,8
10.	5272,8	7033,7	2871,2				
11.	6433,8	8433,7	3771,7				
12.	6598,5	8794,8	4397,4				
13.	3551,5	8919,2	2089,9				
14.	9199,2	8910,2	3637,6				

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktostomie

SegPxTx-J = Duktostomie

VW = Vorwert

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

4.3. Endokrine Funktion

4.3.1. Tägliche Blutzuckerbestimmung

Blutglukose (Abbildung 9 und Tabelle 9)

Die täglich bzw. später wöchentlich bestimmten Blutzuckerwerte weisen nur in den ersten zwei Tagen geringe Schwankungen auf.

In beiden Gruppen ist der Glukosespiegel unmittelbar nach der Operation leicht erhöht:

Gr. 1 SegPxTx-B: von 66,7 mg/dl $\pm$ 2,9 SEM auf 101,6 mg/dl $\pm$ 11,5 SEM

Gr. 2 SegPxTx-J: von 79,2 mg/dl $\pm$ 4,5 SEM auf 125,2 mg/dl $\pm$ 9,9 SEM.

Am 1. Tag p.op. sinkt der Blutzucker in den Ausgangsbereich, um am 2. Tag wieder leicht anzusteigen.

Schon ab dem 3. Tag sind die Hunde normoglykämisch. Die Blutglukosewerte schwanken zwischen 76,1 und 100,9 mg/dl.

4.3.2. Vor- und Nachwerte

Die Seruminulinspiegel steigen während der Operation fast auf das Doppelte an:

Gr. 1 SegPxTx-B: von 12,9 μ U/ml $\pm$ 1,0 SEM auf 23,4 μ U/ml $\pm$ 4,6 SEM

Gr. 2 SegPxTx-J: von 11,8 μ U/ml $\pm$ 1,7 SEM auf 21,9 μ U/ml $\pm$ 3,9 SEM.

Die Plasmaglukagonkonzentrationen liegen postoperativ etwas niedriger als vor dem Eingriff:

Gr. 1 SegPxTx-B: 56,0 pg/ml $\pm$ 21,6 SEM und 43,3 pg/ml $\pm$ 15,1 SEM

Gr. 2 SegPxTx-J: 36,2 pg/ml $\pm$ 9,1 SEM und 28,6 pg/ml $\pm$ 6,8 SEM.

Tägliche Werte

Glukose

□ SegPxTx-B
▨ SegPxTx-J

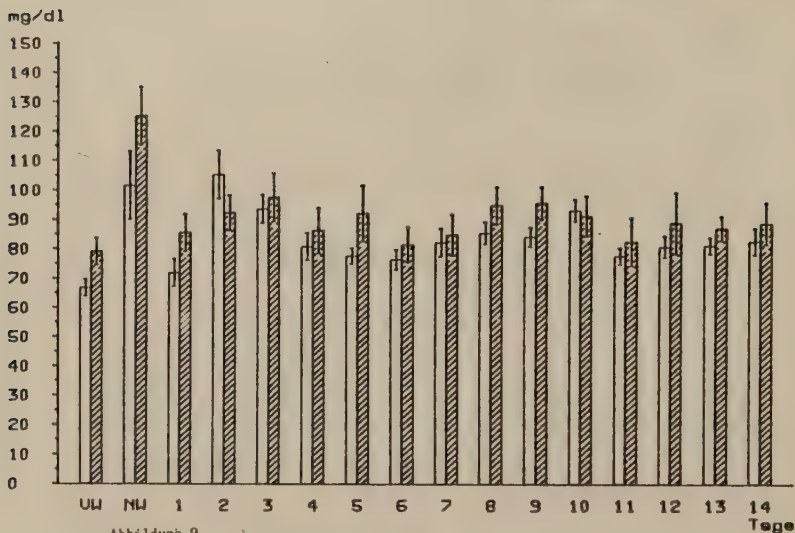


Abbildung 9
Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardfehler (SEM)

Blutglukose

Tage

Tabelle 9

Tägliche Werte Blutglukose (mg/dl)

Tag	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)		
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM
VW	66,7	7,5	2,9		79,2	11,0	4,5
NW	101,6	30,4	11,5		125,2	24,2	9,9
1.	71,9	12,3	4,6		85,5	15,4	6,3
2.	105,1	21,6	8,2		92,2	14,7	6,0
3.	93,4	12,8	4,9		97,3	20,1	8,2
4.	80,6	12,1	4,6		86,0	18,6	7,6
5.	77,4	6,9	2,6		91,8	23,1	9,4
6.	76,1	9,1	3,5		81,2	14,5	5,9
7.	81,8	12,4	4,7		84,5	16,9	6,9
8.	85,0	9,9	3,7		94,3	15,4	6,3
9.	83,7	8,6	3,2		95,2	13,4	5,5
10.	92,6	9,8	3,7		90,7	16,6	6,8
11.	77,1	7,2	2,7		82,0	19,8	8,1
12.	80,3	9,7	3,7		88,2	25,2	10,3
13.	80,6	7,1	2,7		86,4	9,1	4,1
14.	82,0	7,8	4,5		88,0	9,9	7,0

$\bar{x}$ = Mittelwert
SD = Standardabweichung
SEM = Standardfehler
SegPxTx-B = Dukozytostomie
SegPxTx-J = Dukoenterostomie

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2
b: Gr. 1 mit Gr. 3
c: Gr. 2 mit Gr. 3

VW = Vorwert
NW = Nachwert

4.3.3. Argininbelastungstest

Der Argininbelastungstest (ABT) wird 10 Tage p.op. durchgeführt (siehe 3.3.5.5.1.).

4.3.3.1. Glukose

(Abbildung 10 und Tabelle 10)

Beim ABT bleiben die Glukosewerte aller Gruppen im normoglykämischen Bereich.

Die Gr. 2 SegPxTx-J bewegt sich an der oberen Grenze

87,8 mg/dl $\pm$ 8,1 SEM bis 102,0 mg/dl $\pm$ 9,1 SEM,

während Gr. 1 SegPxTx-B zwischen

80,8 mg/dl $\pm$ 2,1 SEM und 94,5 mg/dl $\pm$ 7,6 SEM und

Gr. 3 Kontrolle zwischen

80,3 mg/dl $\pm$ 7,3 SEM und 91,5 mg/dl $\pm$ 21,8 SEM liegen.

4.3.3.2. Insulin

(Abbildung 11 und Tabelle 11)

Die Baseline bewegt sich bei allen Gruppen zwischen

15,0 μ U/ml $\pm$ 0,9 SEM und 19,3 μ U/ml $\pm$ 2,0 SEM. Der durch

die Aminosäure Arginin stimulierte Insulinausstoß erreicht bei den operierten Gruppen seinen höchsten Wert 10 Minuten nach Infusionsbeginn

Gr. 1 SegPxTx-B: 24,6 μ U/ml $\pm$ 2,0 SEM

(signifikant unterschiedlich mit Gr. 3 Kontrolle)

Gr. 2 SegPxTx-J: 32,1 μ U/ml $\pm$ 2,2 SEM

und fällt trotz weiterlaufender Arginininfusion kontinuierlich ab.

Die Kontrollgruppe zeigt einen biphasischen Verlauf. Den ersten Spitzenwert (35,1 μ U/ml $\pm$ 6,6 SEM) erreicht die Kurve schon nach 5 Minuten, sinkt auf 23,0 μ U/ml $\pm$ 2,3 SEM ab, um zur 30. Minute erneut auf 27,0 μ U/ml $\pm$ 5,2 SEM anzusteigen.

4.3.3.3. Glukagon

(Abbildung 12 und Tabelle 12)

Trotz des unterschiedlichen Niveaus in der Baseline

Gr. 1 SegPxTx-B: $51,6 \text{ pg/ml} \pm 12,1 \text{ SEM}$ bis $55,0 \text{ pg/ml} \pm 9,7 \text{ SEM}$

Gr. 2 SegPxTx-J: $33,0 \text{ pg/ml} \pm 4,8 \text{ SEM}$ bis $35,3 \text{ pg/ml} \pm 4,8 \text{ SEM}$

Gr. 3 Kontrolle: $43,5 \text{ pg/ml} \pm 3,7 \text{ SEM}$ bis $46,2 \text{ pg/ml} \pm 2,5 \text{ SEM}$,

steigen alle Gruppen auf einen bei der 5. Minute liegenden ähnlichen Maximalwert an:

Gr. 1 SegPxTx-B: $77,4 \text{ pg/ml} \pm 12,9 \text{ SEM}$

Gr. 2 SegPxTx-J: $77,9 \text{ pg/ml} \pm 7,3 \text{ SEM}$

Gr. 3 Kontrolle: $73,7 \text{ pg/ml} \pm 9,4 \text{ SEM}$.

Die beiden operierten Gruppen sinken im Verlauf des ABT leicht ab, während die Kontrollgruppe das hohe Niveau hält.

4.3.3.4. Insulin-Glukagon-Verhältnis

(Abbildung 13 und Tabelle 13)

Im Insulin-Glukagon-Verhältnis ergeben sich nur im Bereich der 5. Minute, also beim ersten Meßpunkt nach Beginn der Arginininfusion, sichtbare Veränderungen. Die Ins-Glu-Ratio sinkt bei den operierten Gruppen ab:

Gr. 1 SegPxTx-B: von $0,37 \pm 0,10 \text{ SEM}$ auf $0,33 \pm 0,06 \text{ SEM}$

Gr. 2 SegPxTx-J: von $0,58 \pm 0,12 \text{ SEM}$ auf $0,38 \pm 0,05 \text{ SEM}$.

Bei der Kontrollgruppe steigt das Verhältnis der Hormone von $0,44 \pm 0,06 \text{ SEM}$ auf $0,56 \pm 0,14 \text{ SEM}$ an.

Beim 10-Minuten-Wert kehren die Konzentrationen bei allen Gruppen in etwa auf Baselinenniveau zurück.

ABT Glukose

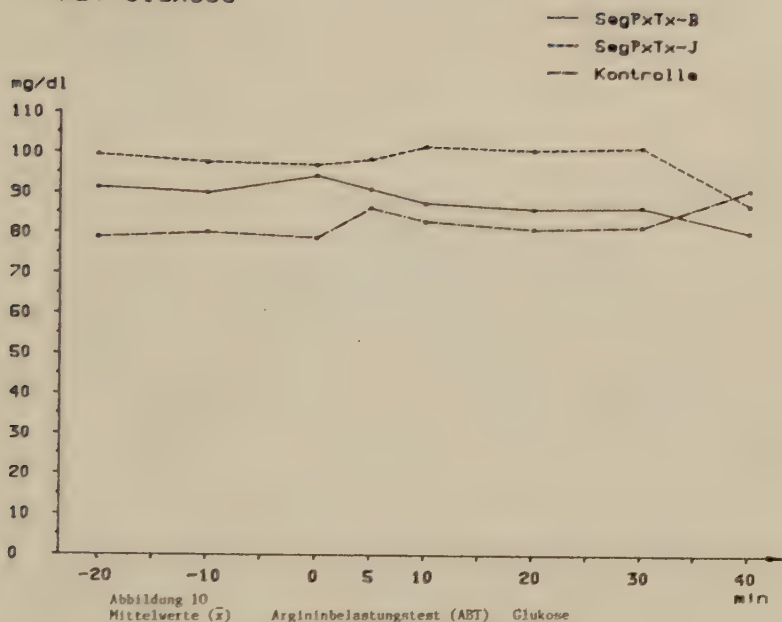


Tabelle 10

ABT Glukose (mg/dl)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 6)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 4)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 4)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
-20	91,3	7,8	3,2		99,5	14,3	7,2		79,0	14,8	7,4	
-10	90,2	13,1	5,3		97,8	3,0	1,5		80,3	14,6	7,3	
0	94,5	18,7	7,6		97,3	11,4	5,7		79,0	14,2	7,1	
5	91,2	11,8	4,8		98,8	16,3	8,1		86,5	17,8	8,9	
10	87,8	7,2	2,9		102,0	23,5	11,7		83,3	17,2	8,6	
20	86,5	14,6	5,6		101,3	17,2	8,6		81,5	18,0	9,0	
30	87,0	11,3	4,6		102,0	18,3	9,1		82,3	23,2	11,6	
40	80,8	5,1	2,1		87,8	16,3	8,1		91,5	41,6	20,8	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Dukozytostomie

SegPxTx-J = Dukoenterostomie

ABT = Argininbelastungstest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

ABT Insulin

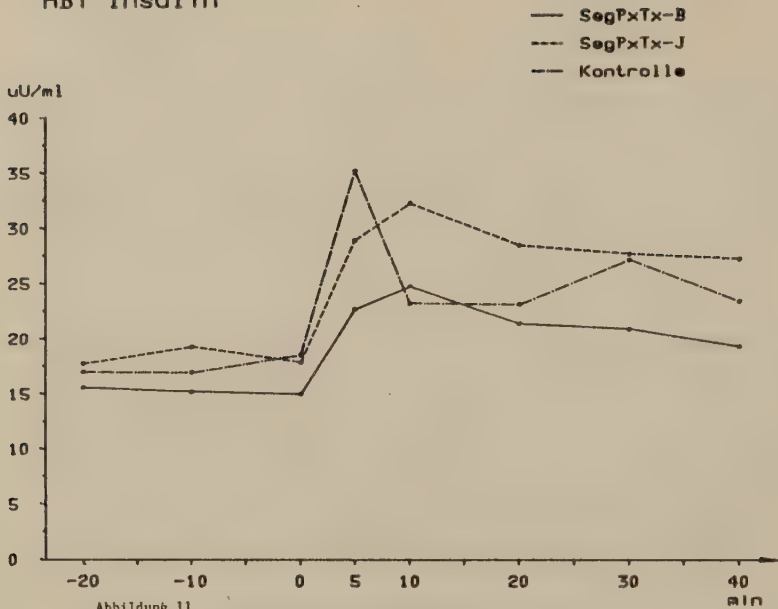


Tabelle 11 ABT Insulin ($\mu\text{U/ml}$)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 6)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 4)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 4)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p
-20	15,6	2,7	1,1		17,8	6,8	3,4		17,0	5,3	2,7	
-10	15,2	2,4	1,0		19,3	4,0	2,0		18,5	3,8	1,9	
0	15,0	2,2	0,9		17,8	4,4	2,2		18,5	4,0	2,0	
5	22,6	4,3	1,8		28,8	4,7	2,3		35,1	13,3	6,6	
10	24,6	5,0	2,0	a	32,1	4,5	2,2		23,1	7,4	3,7	
20	21,3	3,4	1,4		28,3	8,5	4,2		23,0	4,6	2,3	
30	20,8	3,6	1,4		27,5	8,0	4,0		27,0	10,4	5,2	
40	19,1	2,9	1,2	a	27,0	7,7	3,9		23,2	4,2	2,1	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktostomostomie

SegPxTx-J = Duktointerostomie

ABT = Argininbelastungstest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

ABT Glukagon

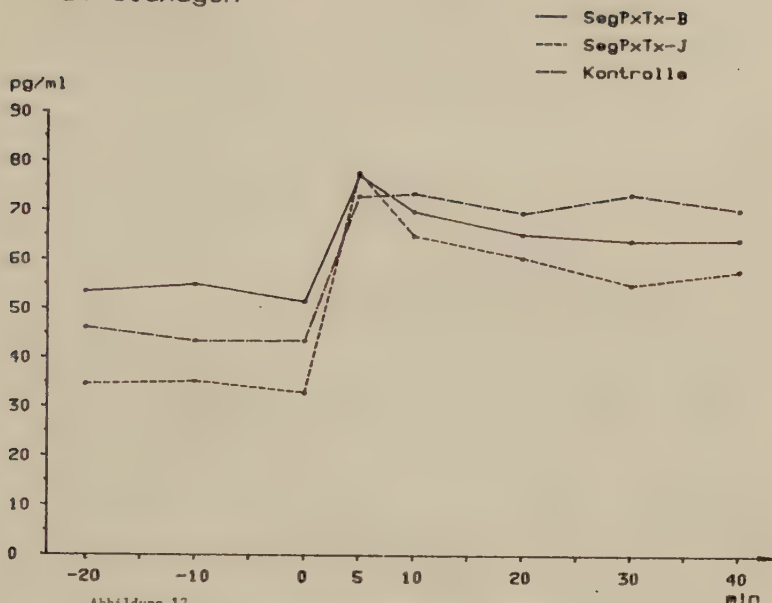


Tabelle 12 ABT Glukagon (pg/ml)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 6)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 4)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 4)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p
-20	53,5	24,7	11,0		34,7	12,1	6,1		46,2	5,0	2,5	
-10	55,0	21,6	9,7		35,3	9,6	4,8		43,5	7,4	3,7	
0	51,6	24,1	12,1		33,0	9,7	4,8		43,6	12,5	6,3	
5	77,4	31,7	12,9		77,9	14,5	7,3		73,1	16,4	9,4	
10	70,0	26,0	10,6		65,1	14,1	7,0		73,8	13,0	7,5	
20	65,5	23,1	9,8		60,7	20,2	10,1		69,9	15,0	7,5	
30	64,3	20,2	8,2		55,3	18,6	9,3		73,7	17,9	10,3	
40	64,6	20,0	8,2		58,2	29,0	14,5		70,7	19,0	9,5	

$\bar{x}$ = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 SEM = Standardfehler
 SegPxTx-B = Dukozytostomie
 SegPxTx-J = Dukoenterostomie
 ABT = Argininbelastungstest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

Insulin-Glukagon-Verhältnis

ABT

— SegPxTx-B

--- SegPxTx-J

— Kontrolle

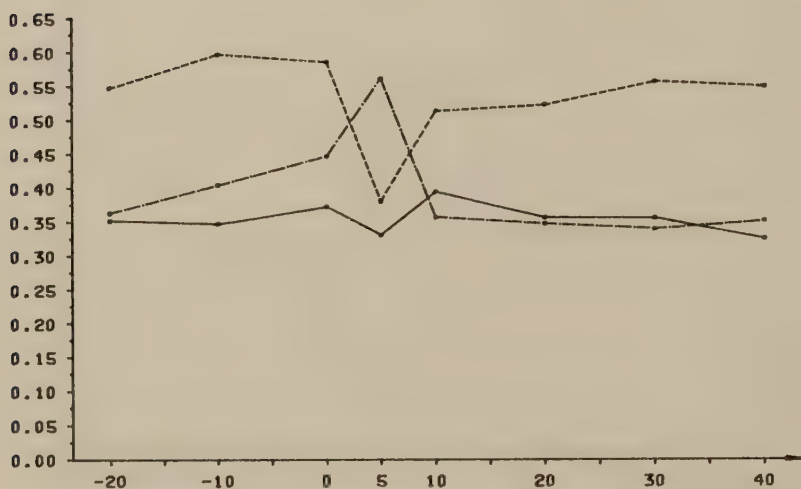


Abbildung 13

Mittelwerte ($\bar{x}$)

Argininbelastungstest (ABT)

Insulin-Glukagon-Verhältnis

Tabelle 13

ABT Insulin-Glukagon-Verhältnis

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 6)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 4)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 4)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p
-20	0,35	0,22	0,10		0,55	0,23	0,12		0,36	0,07	0,04	
-10	0,35	0,20	0,09		0,60	0,26	0,13		0,40	0,13	0,06	
0	0,37	0,21	0,10		0,58	0,24	0,12		0,45	0,11	0,06	
5	0,33	0,13	0,05		0,38	0,09	0,05		0,56	0,25	0,14	
10	0,39	0,16	0,06		0,51	0,13	0,07		0,36	0,13	0,07	
20	0,35	0,10	0,04		0,52	0,26	0,13		0,34	0,11	0,05	
30	0,35	0,14	0,06		0,55	0,26	0,13		0,34	0,19	0,11	
40	0,32	0,10	0,04		0,54	0,23	0,12		0,35	0,11	0,06	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktozystostomie

SegPxTx-J = Duktoenterostomie

ABT = Argininbelastungstest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 2

c: Gr. 2 mit Gr. 3

4.3.4. Intravenöser Glukosetoleranztest (IVGTT)

Die intravenösen Glukosetoleranztests werden nach 2, 4 und 12 Wochen durchgeführt (siehe 3.3.5.5.2.).

4.3.4.1. Glukose

1. IVGTT (Abbildung 14 und Tabelle 15)
2. IVGTT (Abbildung 15 und Tabelle 16)
3. IVGTT (Abbildung 16 und Tabelle 17)

Der Verlauf der Blutzuckerwerte innerhalb des IVGTT verhält sich bei beiden operierten Gruppen und allen ihren intravenösen Tests ähnlich. Der höchste Wert liegt bei 1 Minute und erst nach 60 Minuten befinden sich die Glukosekonzentrationen wieder im normoglykämischen Bereich.

Tabelle 14:

	0-Wert (mg/dl)		1 Min. (mg/dl)		60 Min. (mg/dl)		K-Wert (%/min)	
IVGTT	$\bar{x}$	SEM	$\bar{x}$	SEM	$\bar{x}$	SEM	$\bar{x}$	SEM
Gruppe 1: SegPxTx-B								
1.	84,7	3,3	260,1	10,9	77,1	3,3	-2,67	0,32
2.	81,0	4,8	239,7	10,3	73,7	5,3	-2,78	0,28
3.	88,3	4,3	234,6	7,4	79,4	2,8	-2,60	0,33
Gruppe 2: SegPxTx-J								
1.	88,8	3,0	243,7	11,6	95,8	11,0	-2,13	0,37
2.	85,3	2,7	246,5	14,9	95,0	7,0	-2,11	0,25
3.	86,5	3,2	253,0	10,5	78,2	2,8	-3,00	0,22

In der Kontrollgruppe steigt der Glukosewert bei 1 Minute auf $235,2 \text{ mg/dl} \pm 8,1 \text{ SEM}$ und ist bei 30 Minuten wieder im Normalbereich ($86,8 \text{ mg/dl} \pm 13,7 \text{ SEM}$).

Daraus ergibt sich eine Verzögerung der Glukoseelimination, d. h. eine Verkleinerung des K-Wertes, der operierten Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe ($-3,48 \text{ \%/min} \pm 0,35 \text{ SEM}$). Die Glukosetoleranz der Gr. 1 SegPxTx-B bleibt über den gesamten Versuchszeitraum auf einem Niveau, während der anfänglich höhere K-Wert in Gr. 2 SegPxTx-J, der sich signifikant von dem der Gr. 3 Kontrolle unterscheidet, zum 3. IVGTT erheblich absinkt, d. h. die Glukosetoleranz verbessert sich.

4.3.4.2. Insulin

Die Insulinkurven der intravenösen Glukosetoleranztests zeigen mit Ausnahme des 3. IVGTT bei Gr. 2 SegPxTx-J einen biphasischen Verlauf.

Beim 1. IVGTT liegen die primären Spitzenwerte für alle drei Gruppen um $60 \text{ } \mu\text{U/ml}$

Gr. 1 SegPxTx-B: $61,2 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 8,2 \text{ SEM}$

Gr. 2 SegPxTx-J: $59,5 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 12,6 \text{ SEM}$

Gr. 3 Kontrolle: $60,9 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 5,3 \text{ SEM}$.

In den beiden operierten Gruppen steigt der Insulinwert nach geringem Absinken erst zur 20. Minute wieder an:

bei Gr. 1 SegPxTx-B auf den Maximalwert $65,8 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 8,9 \text{ SEM}$;

bei Gr. 2 SegPxTx-J nur unwesentlich auf $49,9 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 12,8 \text{ SEM}$.

Die Kontrollgruppe erreicht schon nach 10 Minuten einen, dem ersten Spitzenwert vergleichbaren, Peak von $60,8 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 10,4 \text{ SEM}$ und sinkt nach 30 Minuten unter den Ausgangswert.

Die Insulinkurve in Gr. 1 SegPxTx-B dagegen erreicht ihr Ausgangsniveau erst bei 60 Minuten und liegt in den folgenden 2 Stunden gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höher. In Gr. 2 SegPxTx-J fällt der Insulinspiegel so langsam, daß er bei 180 Minuten noch bei $20,6 \mu\text{U/ml} \pm 4,1 \text{ SEM}$, d. h. über dem Nullwert und signifikant über der Gr. 3 Kontrolle, liegt.

Die zweigipfligen Kurven des 2. IVGTT zeigen ein ähnliches Verhalten wie die des 1. IVGTT. Auffällig ist, daß die ersten Spitzenwerte und auch die Maximalwerte der operierten Gruppen gegenüber dem 1. IVGTT niedriger liegen:

Gr. 1 SegPxTx-B: $49,8 \mu\text{U/ml} \pm 8,8 \text{ SEM}$ - $52,5 \mu\text{U/ml} \pm 3,9 \text{ SEM}$

Gr. 2 SegPxTx-J: $42,7 \mu\text{U/ml} \pm 4,7 \text{ SEM}$ - $41,4 \mu\text{U/ml} \pm 7,1 \text{ SEM}$

Auch in Gr. 2 SegPxTx-J erreicht der Insulinwert bei 90 Minuten den Ausgangsbereich.

Beim 3. IVGTT liegen die 1-Minuten-Werte und der Maximalwert bei Gr. 1 SegPxTx-B am niedrigsten von allen IVGTT's. Bei Gr. 2 SegPxTx-J fehlt der erste Spitzenwert, d. h. die Insulinkurve ist nur eingipfelig, erreicht aber schon nach 60 Minuten das Ausgangsniveau. Der Maximalwert liegt für beide operierten Gruppen bei 10 Minuten (vgl. Gr. 3 Kontrolle).

Die totale Insulinsekretion liegt im IVGTT der Kontrollgruppe bei $1506,2 \mu\text{U/ml/min} \pm 213,2 \text{ SEM}$ (Abbildung 21 und Tabelle 22).

Bei Gr. 1 SegPxTx-B liegt im 1. IVGTT der TIS-Wert über dem der Kontrollgruppe: $2187,2 \mu\text{U/ml/min} \pm 436,2 \text{ SEM}$, bei Gr. 2 SegPxTx-J darunter: $1364,5 \mu\text{U/ml/min} \pm 360,6 \text{ SEM}$.

In beiden Versuchsgruppen sinkt die totale Insulinsekretion beim 2. IVGTT ab

Gr. 1 SegPxTx-B: $1103,0 \mu\text{U/ml/min} \pm 204,3 \text{ SEM}$,

Gr. 2 SegPxTx-J: $1280,4 \mu\text{U/ml/min} \pm 371,9 \text{ SEM}$

und steigt zum Ende der Beobachtungszeit (3. IVGTT) wieder an:

Gr. 1 SegPxTx-B: $1401,0 \mu\text{U/ml/min} \pm 336,0 \text{ SEM}$,

Gr. 2 SegPxTx-J: $1112,8 \mu\text{U/ml/min} \pm 411,6 \text{ SEM}$.

4.3.4.3. Glukagon

1. IVGTT (Abbildung 23 und Tabelle 24)
2. IVGTT (Abbildung 24 und Tabelle 25)
3. IVGTT (Abbildung 25 und Tabelle 26)

Auffällig ist, daß die Glukagonkurven der IVGTT sehr unterschiedlich verlaufen.

Die Kontrollgruppe hat ihren Ausgangswert bei $36,8 \text{ pg/ml} \pm 4,2 \text{ SEM}$, sinkt bis zur 20. Minute auf $10,5 \text{ pg/ml} \pm 1,2 \text{ SEM}$ ab und steigt dann kontinuierlich an, bei 180 Minuten auf $44,4 \text{ pg/ml} \pm 3,9 \text{ SEM}$.

Der Glukagonspiegel der Gr. 1 SegPxTx-B liegt auf einem höheren Niveau als der von Gr. 2 SegPxTx-J und Gr. 3 Kontrolle, wobei nur beim 3. IVGTT einzelne Werte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen.

Beim 1. IVGTT der Gr. 1 SegPxTx-B und dem 3. IVGTT der Gr. 2 SegPxTx-J (eingipfelige Insulinkurve) steigt der Glukagonspiegel primär an. Bei allen anderen IVGTT sinkt er erwartungsgemäß ab, um aber schnell wieder anzusteigen. Keine der operierten Gruppen zeigt den einphasischen Glukagonabfall der Kontrollgruppe.

Der genaue Kurvenverlauf ist den Abbildungen und Tabellen zu entnehmen.

4.3.4.4. Insulin-Glukagon-Verhältnis

1. IVGTT (Abbildung 26 und Tabelle 27)
2. IVGTT (Abbildung 27 und Tabelle 28)
3. IVGTT (Abbildung 28 und Tabelle 29)

Das Insulin-Glukagon-Verhältnis der Kontrollgruppe steigt von seinem Anfangswert ($0,63 \pm 0,43 \text{ SEM}$) zum 20-Minuten-Wert um das 8,9-fache an ($5,58 \pm 0,98 \text{ SEM}$) und hat bei 60 Minuten wieder das Ausgangsniveau erreicht.

Beim 1. IVGTT zeigt die Gr. 1 SegPxTx-B einen Anstieg um das 4,7-fache schon bei der 10. Minute (von $0,42 \pm 0,10$ SEM auf $1,99 \pm 0,82$ SEM) und befindet sich zur 60. Minute im Bereich des Basiswertes ($0,43 \pm 0,15$ SEM). Gr. 2 SegPxTx-J hat einen höheren Ausgangswert, so daß nach 3,6-fachem Anstieg bei 20 Minuten ein Maximalwert von $3,45 \pm 1,78$ SEM erreicht wird. Bis zur 90. Minute sinkt das Insulin-Glukagon-Verhältnis in den Ausgangsbereich ($0,93 \pm 0,22$ SEM).

Im 2. IVGTT ist der Kurvenanstieg für beide operierten Gruppen 4,6-fach, wobei in Gr. 1 SegPxTx-B der Maximalwert bei 1 Minute und in Gr. 2 SegPxTx-J bei 30 Minuten liegt

Gr. 1 SegPxTx-B: von $0,31 \pm 0,06$ SEM auf $1,43 \pm 0,39$ SEM

Gr. 2 SegPxTx-J: von $0,35 \pm 0,05$ SEM auf $1,61 \pm 0,56$ SEM.

Die Ausgangswerte werden in Gruppe 1 bei 60 Minuten ($0,26 \pm 0,08$ SEM) und in Gruppe 2 bei 120 Minuten ($0,38 \pm 0,13$ SEM) erreicht. Die Ins-Glu-Ratio des 3. IVGTT ist ähnlich wie beim 1. IVGTT. Bei Gr. 1 SegPxTx-B steigt der Wert um das 4,2-fache, in den ersten 10 Minuten (von $0,29 \pm 0,06$ SEM auf $1,23 \pm 0,20$ SEM), bei Gruppe 2 SegPxTx-J um das 3,7-fache (signifikant mit Gruppe 3) in den ersten 20 Minuten (von $0,67 \pm 0,19$ SEM auf $2,46 \pm 0,57$ SEM).

4.3.4.5. Insulinogener Index

(Abbildung 22 und Tabelle 23)

Der Insulinogenische Index, ein Maß für die sekretorische Kapazität der Betazellen, liegt bei beiden operierten Gruppen schon beim 1. IVGTT niedriger als bei der Kontrollgruppe ($0,34 \pm 0,09$ SEM) und sinkt im Beobachtungszeitraum weiter ab:

Gr. 1 SegPxTx-B: 1. IVGTT $0,27 \pm 0,05$ SEM, 2. IVGTT $0,23 \pm 0,05$ SEM, 3. IVGTT $0,20 \pm 0,02$ SEM

Gr. 2 SegPxTx-J: 1. IVGTT $0,27 \pm 0,07$ SEM, 2. IVGTT $0,16 \pm 0,03$ SEM, 3. IVGTT $0,17 \pm 0,03$ SEM.

1. IUGTT Glukose

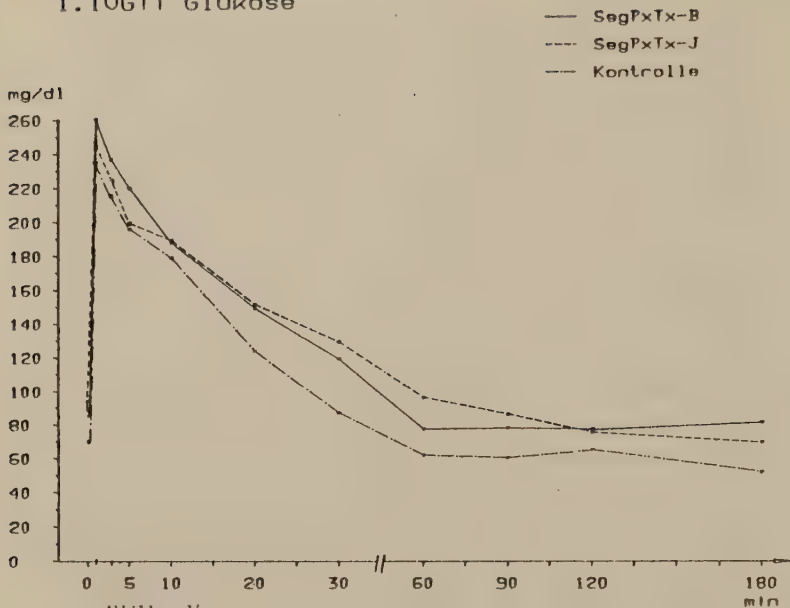


Tabelle 15

1. IVGTT Glukose (mg/dl)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
0	84,7	8,7	3,2		88,8	7,3	3,0		70,3	19,9	8,1	
1	260,1	28,9	10,9		243,7	28,4	11,6		235,2	46,1	18,8	
3	236,7	20,2	7,6		222,7	23,5	9,6		214,8	23,8	9,7	
5	219,9	3,8	1,5	a	199,3	19,7	8,0		195,8	27,9	11,4	
10	187,4	4,1	1,6		189,2	14,2	5,8		178,8	24,3	9,9	
20	148,9	24,2	9,2		151,3	15,8	6,5		123,5	24,8	10,1	
30	118,9	22,2	8,4		129,0	26,8	11,0	c	86,8	33,6	13,7	
60	77,1	8,7	3,3		95,8	26,9	11,0		61,6	21,4	9,6	
90	77,6	7,7	2,9		85,7	27,5	11,2		60,0	17,2	7,7	
120	76,6	7,1	2,7		74,7	14,1	5,8		64,7	18,3	7,5	
180	80,4	8,3	3,1	b*	79,2	8,5	3,5	c	51,5	6,9	3,4	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktostomie

SegPxTx-J = Duktostomie

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

2. IVGTT Glukose

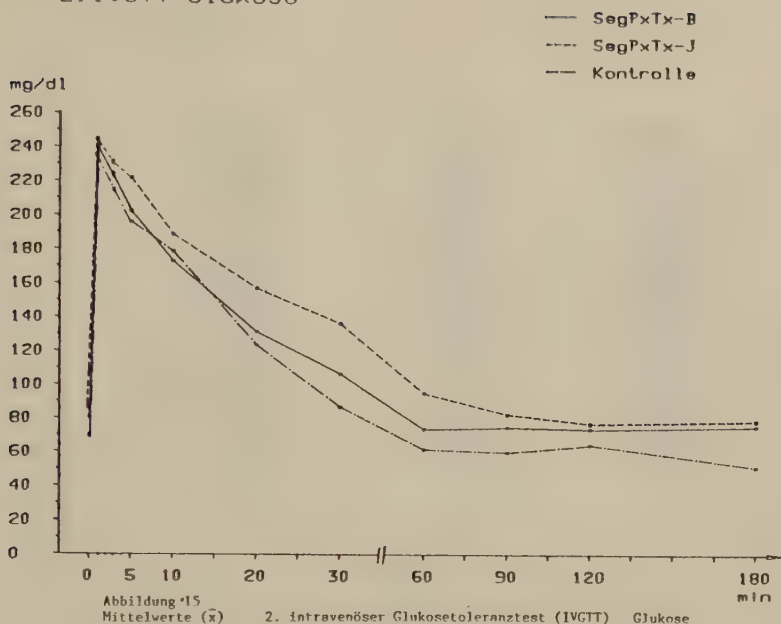


Tabelle 16

2. IVGTT Glukose (mg/dl)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)					Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)					Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)				
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p		$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p		$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM		
0	81,0	12,9	4,9			85,3	6,6	2,7			70,3	19,9	8,1		
1	239,7	27,1	10,3			246,5	36,5	14,9			235,2	46,1	18,8		
3	222,7	17,1	6,5			232,0	13,1	5,3			214,8	23,8	9,7		
5	202,3	11,2	4,2	a		221,8	15,1	6,2			195,8	27,9	11,4		
10	172,9	19,0	7,2			188,7	22,0	9,0			178,8	24,3	9,9		
20	131,4	22,8	8,6			157,0	20,1	8,2			123,5	24,8	10,1		
30	106,6	22,7	8,6			136,3	30,2	12,3			86,8	33,6	13,7		
60	73,7	14,1	5,3	a		95,0	17,1	7,0			61,6	21,4	9,6		
90	74,9	11,8	4,5			82,5	17,4	7,1			60,0	17,2	7,7		
120	73,9	13,2	5,0			77,2	13,9	5,7			64,7	18,3	7,5		
180	75,8	11,7	4,8	b		79,2	8,5	3,5	c*		51,5	6,9	3,4		

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktostomostomie

SegPxTx-J = Dukoenterostomie

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

3. IUGTT Glukose

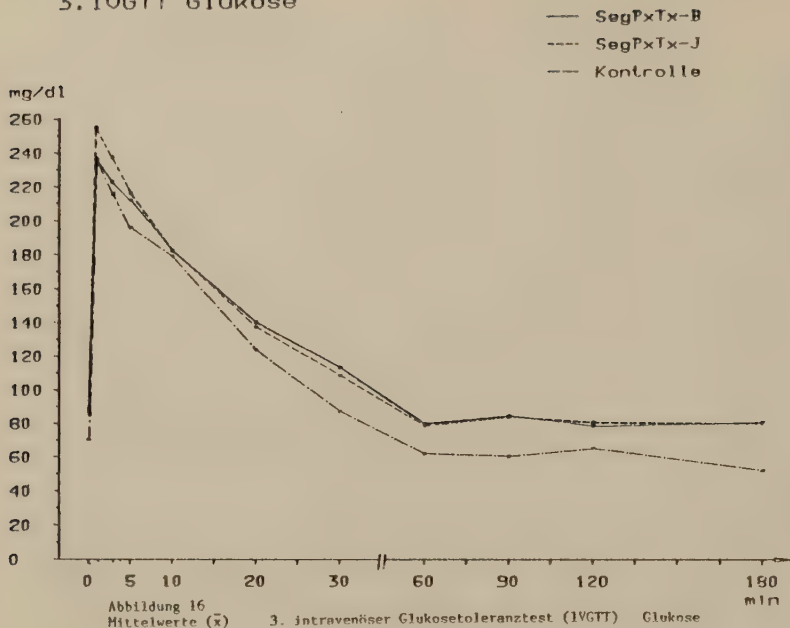


Tabelle 17

3. IVGTT Glukose (mg/dl)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)		
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM
0	88,3	11,4	4,3		86,5	7,7	3,2		70,3	19,9	8,1
1	234,6	19,6	7,4		253,0	25,8	10,5		235,2	46,1	18,8
3	221,6	17,8	6,7		237,8	25,3	10,3		214,8	23,8	6,7
5	212,0	12,0	4,5		216,2	15,6	6,4		195,8	27,9	11,4
10	182,4	17,3	6,5		182,3	13,8	5,6		178,8	24,3	9,9
20	140,0	19,4	7,3		136,8	7,4	3,0		123,5	24,8	10,1
30	112,9	20,9	7,9		108,2	24,5	10,0		86,8	33,6	13,7
60	79,4	7,3	2,8		78,2	7,0	2,8		61,6	21,4	9,6
90	83,8	9,1	3,7		83,2	6,1	2,5		60,0	17,2	7,7
120	77,7	12,0	4,6		80,0	12,4	5,1		64,7	18,3	7,5
180	79,9	7,3	2,8	b*	79,0	10,9	4,4	c	51,5	6,9	3,4

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktostomie

SegPxTx-J = Duktostomie

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 2 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

K-Wert IUGTT

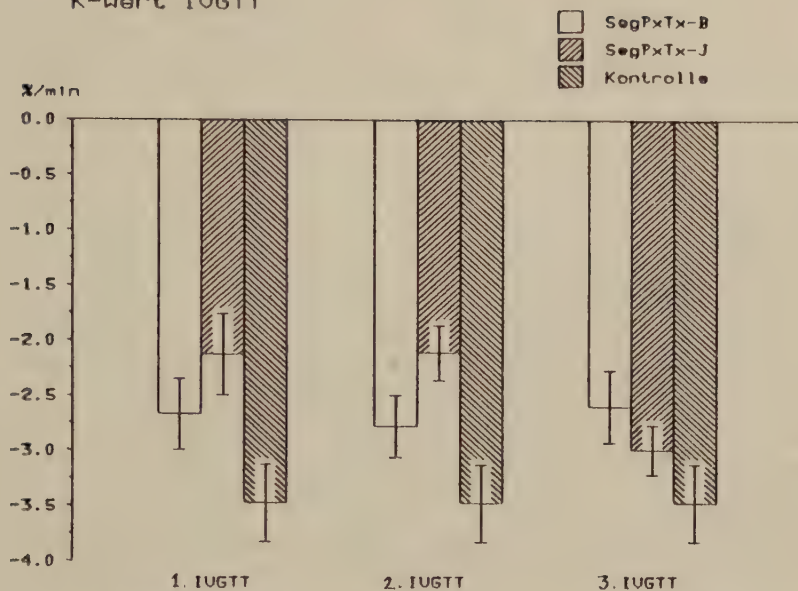


Abbildung 17

Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardfehler (SEM)

K-Wert Intravenöser Glukosetoleranztest (IUGTT)

Tabelle 18

K-Wert (Z/min)

IUGTT	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				p	Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				p	Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM			$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM			$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
1.	-2,67	0,85	0,32			-2,13	0,90	0,37	c		-3,47	0,86	0,35	
2.	-2,78	0,75	0,28			-2,11	0,61	0,25	c		-3,47	0,86	0,35	
3.	-2,60	0,87	0,33			-3,00	0,55	0,22			-3,47	0,86	0,35	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktinzystomie

SegPxTx-J = Duktointerstomie

IUGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 2

c: Gr. 2 mit Gr. 3

1. IUGTT Insulin

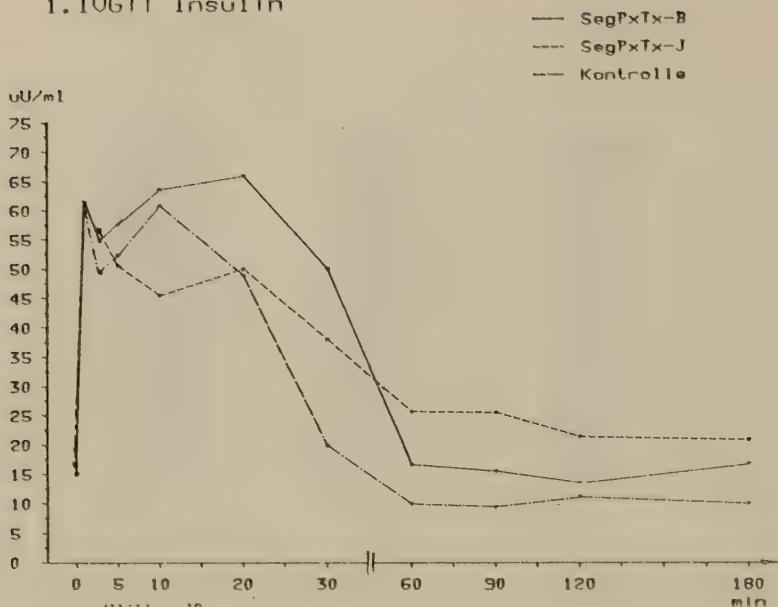


Tabelle 19

1. IUGTT Insulin (pU/ml)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
0	15,1	2,9	1,1		19,4	4,9	2,2		16,4	16,5	7,4	
1	61,2	21,8	8,2		59,5	28,1	12,6		60,9	12,9	5,2	
3	54,8	17,6	6,7		56,5	19,7	8,8		49,5	17,3	7,0	
5	57,6	21,2	8,0		50,4	20,7	9,1		52,3	17,0	6,9	
10	63,5	27,0	10,2		45,5	13,7	12,8		60,8	25,4	10,4	
20	65,8	23,7	8,9		49,9	28,7	12,8		48,8	18,6	7,6	
30	49,8	24,3	9,2	b	37,8	12,0	5,4		19,8	8,6	3,9	
60	16,5	4,6	1,8	b	25,5	12,6	5,6	c	9,9	3,3	1,5	
90	15,4	5,6	2,1	b	25,3	6,6	2,9	c*	9,4	2,6	1,0	
120	13,4	3,8	1,5	a	21,2	5,2	2,3	c	11,0	4,3	1,7	
180	16,5	3,6	1,4	b*	20,6	9,2	4,1	c	9,9	1,4	0,7	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktozystomie

SegPxTx-J = Duktenterostomie

IUGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 und Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 1

c: Gr. 2 mit Gr. 1

2. IVGTT Insulin

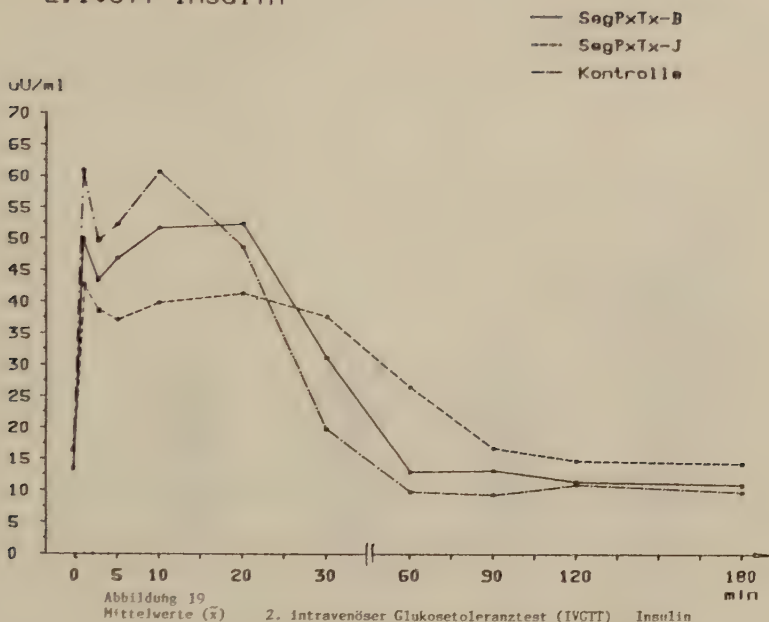


Tabelle 20

2. IVGTT Insulin ($\mu\text{U/ml}$)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
0	13,3	3,3	1,2		16,7	4,1	1,8		16,4	16,5	7,4	
1	49,8	21,5	8,8		42,7	10,4	4,7		60,9	12,9	5,2	
3	43,2	13,2	5,0		39,1	13,4	6,0		49,5	17,3	7,0	
5	46,9	10,3	3,9		37,2	10,3	4,6		52,3	17,0	6,9	
10	51,8	16,9	6,9		39,9	15,9	5,2		60,8	25,4	10,4	
20	52,5	10,3	3,9		41,4	15,9	7,1		48,8	18,6	7,6	
30	31,2	18,5	7,0		37,7	18,1	8,1		19,8	8,6	3,9	
60	13,0	2,1	0,8	a*	26,5	9,8	4,4	c*	9,9	3,3	1,5	
90	13,2	3,6	1,4		16,8	5,5	2,5	c	9,4	2,6	1,0	
120	11,5	1,5	0,6		14,8	4,5	2,0		11,0	4,3	1,7	
180	11,0	2,3	0,9	a	14,4	2,2	1,0	c	9,9	1,4	0,7	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktozystostomie

SegPxTx-J = Duktointerostomie

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

3. IUGTT Insulin

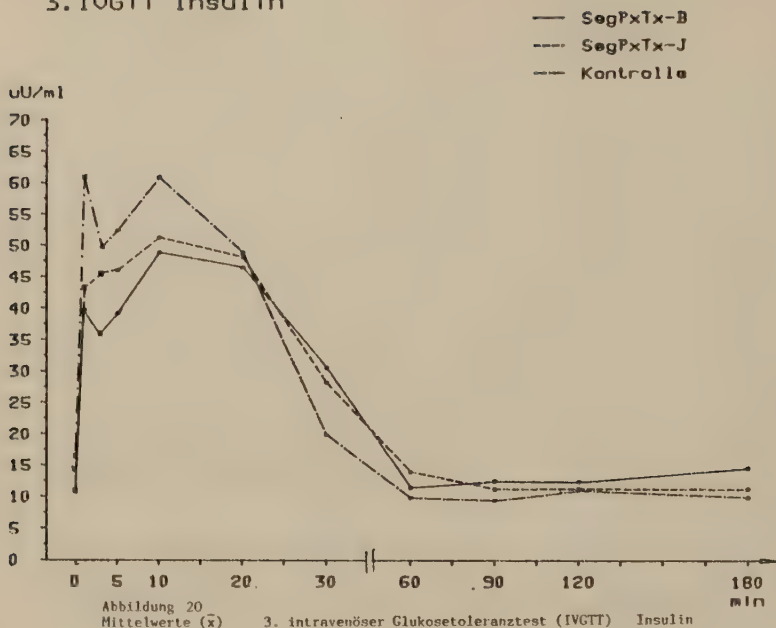


Tabelle 21

3. IVGTT Insulin (pU/ml)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
0	11,1	2,7	1,0		14,3	4,0	1,8		16,4	16,5	7,4	
1	39,4	9,4	3,6	b	43,0	19,6	8,8		60,9	12,9	5,2	
3	35,8	7,1	2,7		45,8	22,7	10,1		49,5	17,3	7,0	
5	39,2	12,7	4,8		46,0	25,7	11,5		52,3	17,0	6,9	
10	48,8	18,1	6,8		51,2	25,2	11,3		60,8	25,4	10,4	
20	46,4	12,4	4,7		48,1	15,2	6,8		48,8	18,6	7,6	
30	30,5	9,9	3,8		28,1	16,7	7,5		19,8	8,6	3,9	
60	11,4	5,4	2,1		13,9	4,9	2,2		9,9	3,3	1,5	
90	12,4	4,9	2,0		11,2	5,6	2,5		9,4	2,6	1,0	
120	12,3	1,9	0,7		11,2	3,1	1,4		11,0	4,3	1,7	
180	14,5	6,7	2,5		11,1	3,0	1,3		9,9	1,4	0,7	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktostomie

SegPxTx-J = Duktocenterostomie

IVGTT = Intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

Totale Insulinsekretion

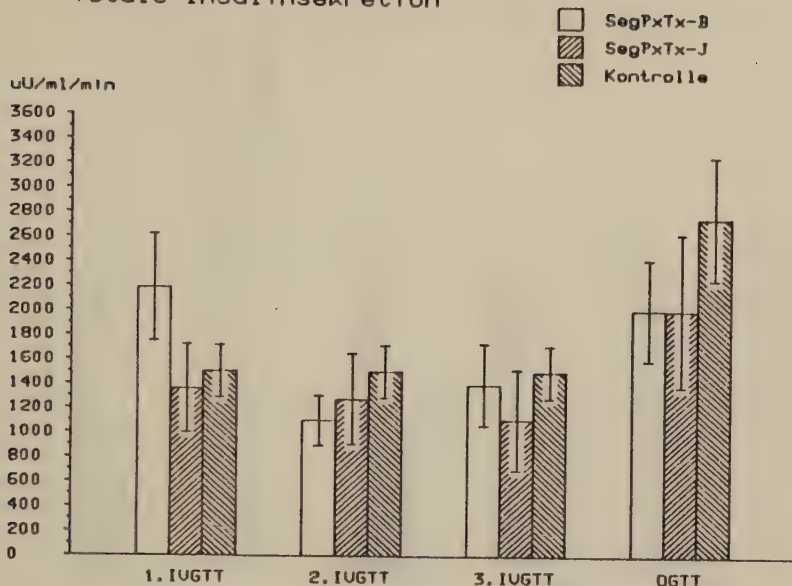


Abbildung 21

Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardfehler (SEM)

Totale Insulinsekretion

Tabelle 22

Totale Insulinsekretion (TIS) (μ U/ml/min)

	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
1. IVGTT	2187,2	1154,1	436,2		1364,5	883,3	360,6		1506,2	426,3	213,2	
2. IVGTT	1103,0	540,6	204,3		1280,4	831,5	371,9		1506,2	426,3	213,2	
3. IVGTT	1401,0	889,0	336,0		1112,8	1008,1	411,6		1506,2	426,3	213,2	
OGTT	2017,0	1093,3	413,2		2015,3	1398,6	625,5		2770,1	1128,4	504,6	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktostomie

SegPxTx-J = Duktocenterostomie

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

OGTT = oraler Glukosetoleranztest

Signifikanz: p $\leq$ 0,05

* p $\leq$ 0,01

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

Insulinogener Index

 SegPxTx-B
 SegPxTx-J
 Kontrolle

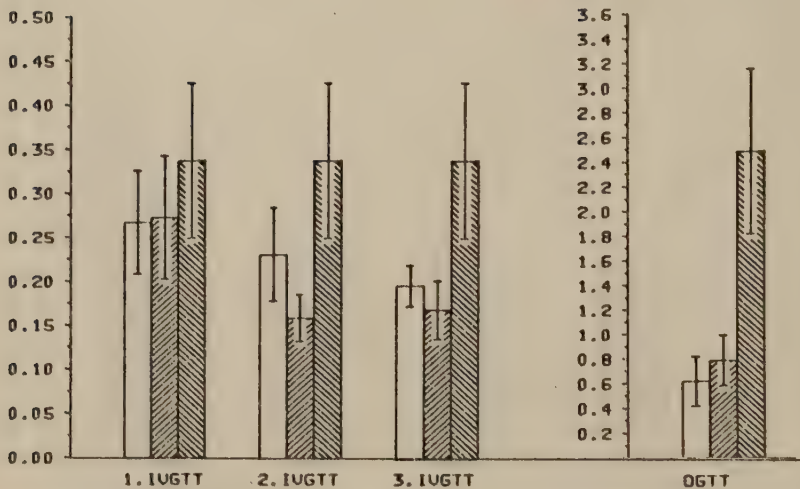


Abbildung 22
Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardfehler (SEM) Insulinogener Index

Tabelle 23 Insulinogener Index

	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
IVGTT												
1.	0,27	0,16	0,05		0,27	0,16	0,07		0,34	0,20	0,09	
2.	0,23	0,13	0,05		0,16	0,06	0,03		0,34	0,20	0,09	
3.	0,20	0,06	0,02		0,17	0,07	0,03		0,34	0,20	0,09	
OGTT	0,62	0,53	0,20	b	0,79	0,46	0,20		2,48	1,49	0,67	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktostomie

SegPxTx-J = Duktostomie

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

OGTT = oraler Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

1. IVGTT Glukagon

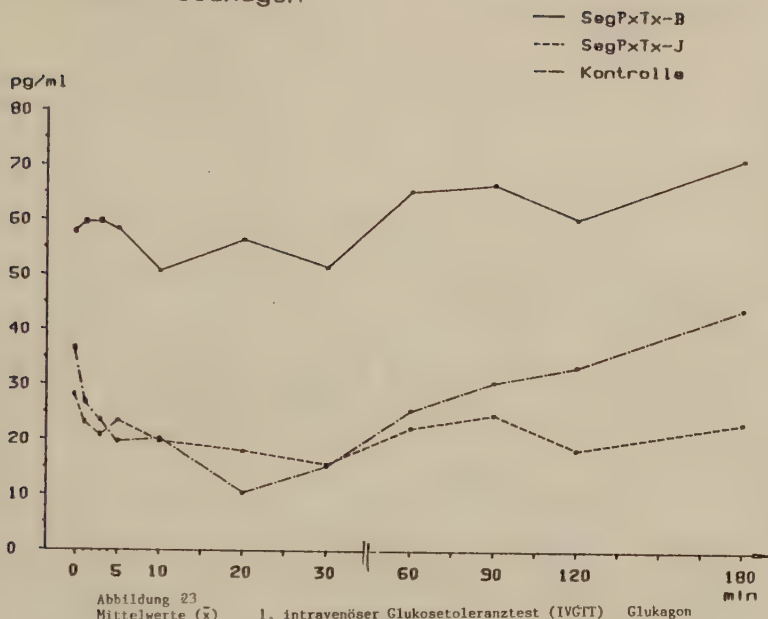


Tabelle 24 1. IVGTT Glukagon (pg/ml)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
0	57,4	45,5	18,6		28,1	14,0	7,0		36,8	7,3	4,2	
1	59,4	46,7	23,3		23,0	3,5	1,7		26,5	9,3	4,6	
3	59,5	51,2	25,6		20,7	4,9	2,4		23,6	11,5	5,8	
5	58,4	49,4	24,7		23,4	9,3	4,6		19,7	8,0	4,0	
10	50,8	46,3	23,1		19,8	6,6	3,3		20,2	4,0	2,0	
20	56,6	43,4	21,7		18,0	7,4	3,7		10,5	2,4	1,2	
30	51,6	36,9	16,5	a	15,7	3,7	2,1		15,3	8,3	4,2	
60	65,7	49,2	24,6		22,3	9,2	5,3		25,5	12,7	6,4	
90	67,0	64,9	29,0		24,8	4,4	2,5		30,7	14,0	7,0	
120	60,7	55,6	24,9		18,4	8,1	4,7		33,7	8,9	4,4	
180	71,8	50,3	25,1		23,4	6,4	3,2		44,4	5,4	3,9	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktozystostomie

SegPxTx-J = Duktoenterostomie

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

2. IVGTT Glukagon

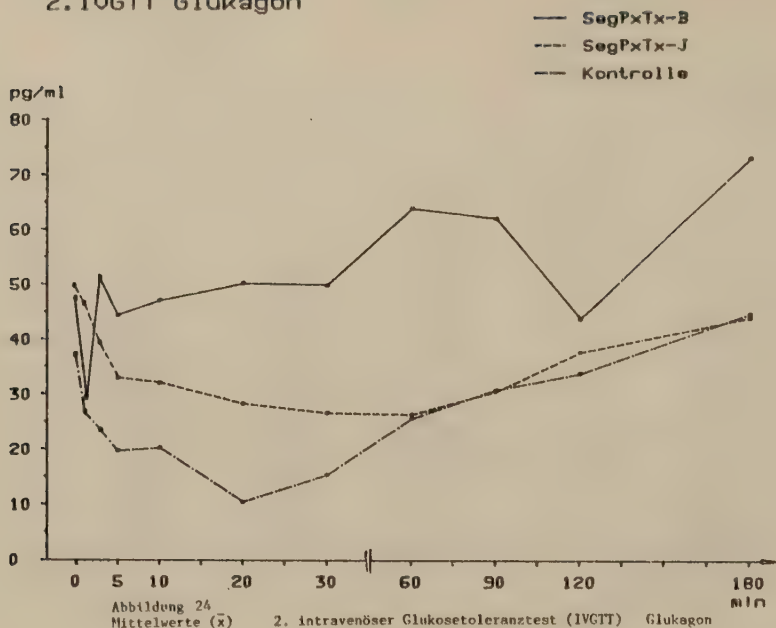


Tabelle 25

2. IVGTT Glukagon (pg/ml)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
0	47,5	24,8	11,1		49,7	22,1	11,1		36,8	7,3	4,2	
1	29,6	10,2	5,9		46,1	7,7	4,5		26,5	9,3	4,6	
3	51,0	33,8	19,5		39,2	12,8	7,4		23,6	11,5	5,8	
5	44,4	28,3	14,2		33,0	16,3	8,1		19,7	8,0	4,0	
10	47,1	21,7	12,6		32,1	13,6	6,8		20,2	4,0	2,0	
20	50,1	24,5	14,1		28,3	11,7	5,9		10,5	2,4	1,2	
30	49,8	34,5	19,0		26,5	13,5	7,8		15,3	8,3	4,2	
60	63,7	30,1	15,1		26,2	12,8	7,4		25,5	12,7	6,4	
90	61,7	44,9	25,9		30,4	10,9	6,3		30,7	14,0	7,0	
120	43,5	28,7	12,2		37,4	16,5	9,5		33,7	8,9	4,4	
180	72,5	21,2	12,2		43,6	30,3	17,5		44,4	5,4	3,9	

$\bar{x}$ = Mittelwert
SD = Standardabweichung
SEM = Standardfehler
SegPxTx-B = Duktozystostomie
SegPxTx-J = Duktointerostomie
IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$
* $p \leq 0,01$
a: Gr. 1 mit Gr. 2
b: Gr. 1 mit Gr. 3
c: Gr. 2 mit Gr. 3

3. IVGTT Glukagon

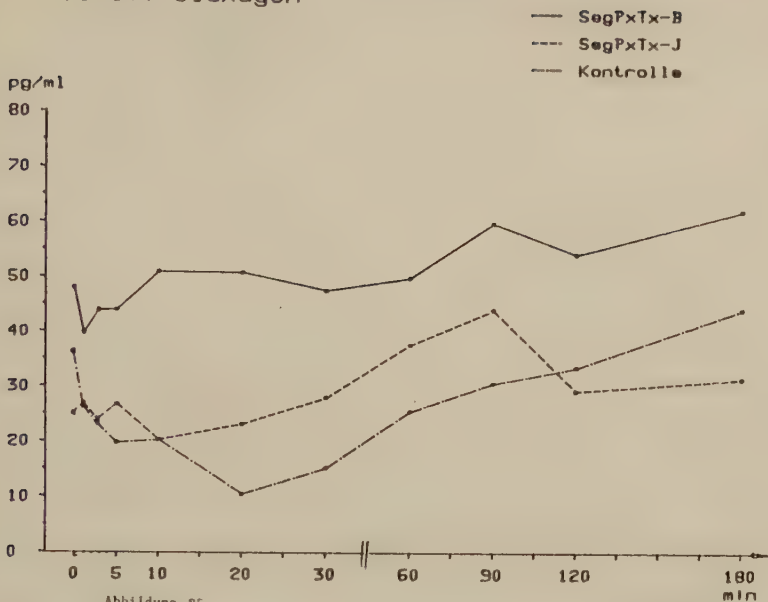


Tabelle 26

3. IVGTT Glukagon (pg/ml)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
0	47,5	28,1	11,5		25,2	8,0	3,6		36,8	7,3	4,2	
1	39,7	22,5	9,2		26,7	9,3	4,6		26,5	9,3	4,6	
3	43,0	28,4	12,7		23,0	5,9	2,9		23,6	11,5	5,8	
5	44,0	20,6	9,2		26,7	2,7	1,3		19,7	8,0	4,0	
10	51,0	22,7	10,2	a, b	20,3	4,3	2,1		20,2	4,0	2,0	
20	50,8	21,7	9,7	a, b	23,2	10,9	4,9	c	10,5	2,4	1,2	
30	47,6	22,6	10,1	b	28,0	17,9	9,0		15,3	8,3	4,2	
60	49,9	27,0	11,0		37,6	22,1	11,1		25,5	12,7	6,4	
90	59,9	28,0	11,4		44,1	12,7	6,4		30,7	14,0	7,0	
120	54,4	23,6	8,9	a	29,3	12,8	5,7		33,7	8,9	4,4	
180	75,1	20,7	10,4		51,8	16,6	7,4		44,4	5,4	3,9	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktozystostomie

SegPxTx-J = Duktoenterostomie

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

Insulin-Glukagon-Verhältnis

1. IUGTT

— SegPxTx-B

- - - SegPxTx-J

— Kontrolle

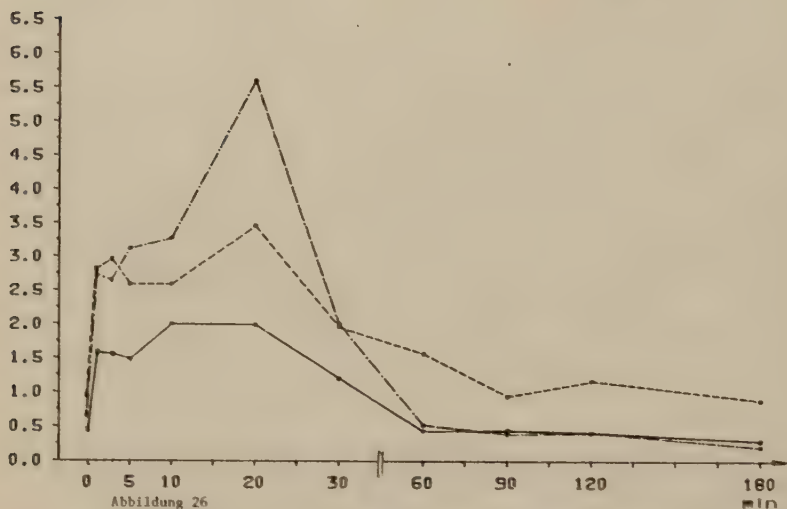


Abbildung 26

Mittelwerte ($\bar{x}$)

1. intravenöser Glukosetoleranztest (IUGTT)

Insulin-Glukagon-Verhältnis

Tabelle 27

1. IUGTT Insulin-Glukagon-Verhältnis

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p
0	0,42	0,25	0,10		0,97	0,85	0,42		0,63	0,74	0,43	
1	1,57	0,99	0,50		2,78	1,79	0,89		2,69	1,08	0,54	
3	1,53	1,10	0,55		2,90	1,76	0,88		2,62	0,91	0,45	
5	1,48	1,06	0,53		2,58	2,36	1,18		3,11	0,50	0,25	
10	2,00	1,64	0,82		2,59	1,71	0,86		3,27	1,25	0,62	
20	1,98	2,04	1,02		3,45	3,57	1,78		5,58	1,96	0,98	
30	1,20	0,92	0,41		1,95	0,42	0,24		1,99	1,62	0,81	
60	0,43	0,33	0,16		1,56	1,26	0,72		0,52	0,34	0,17	
90	0,44	0,39	0,18		0,93	0,39	0,22		0,39	0,24	0,12	
120	0,41	0,33	0,15		1,16	0,56	0,32		0,41	0,23	0,12	
180	0,29	0,20	0,10	a	0,87	0,50	0,25		0,20	0,07	0,00	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B

SegPxTx-J = Duktostomie

SegPxTx-J = Duktostomie

IUGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

Insulin-Glukagon-Verhältnis

2. IVGTT

— SegPxTx-B

- - - SegPxTx-J

— Kontrolle

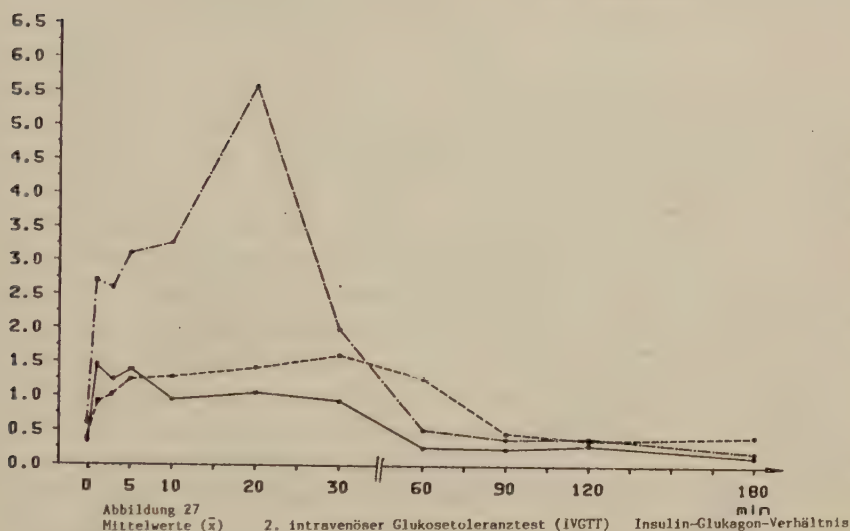


Tabelle 28

2. IVGTT Insulin-Glukagon-Verhältnis

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
0	0,31	0,13	0,06		0,36	0,10	0,05		0,63	0,74	0,43	
1	1,44	0,67	0,39		0,92	0,30	0,17		2,69	1,08	0,54	
3	1,25	1,09	0,63		1,02	0,33	0,19		2,62	0,91	0,45	
5	1,39	0,91	0,46	b	1,25	0,66	0,33	c	3,11	0,50	0,25	
10	0,95	0,20	0,11		1,28	0,56	0,28	c	3,27	1,25	0,62	
20	1,05	0,51	0,29		1,42	0,52	0,26	c	5,58	1,96	0,98	
30	0,93	1,03	0,60		1,61	0,98	0,57		1,99	1,62	0,81	
60	0,26	0,16	0,08		1,27	0,88	0,51		0,52	0,34	0,12	
90	0,25	0,13	0,08		0,47	0,20	0,11		0,39	0,24	0,12	
120	0,30	0,17	0,10		0,38	0,23	0,13		0,41	0,23	0,12	
180	0,13	0,04	0,02		0,44	0,30	0,17		0,20	0,07	0,00	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Dukszystostomie

SegPxTx-J = Duksenterostomie

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

Insulin-Glukagon-Verhältnis

3. IVGTT

— SegPxTx-B

--- SegPxTx-J

— Kontrolle

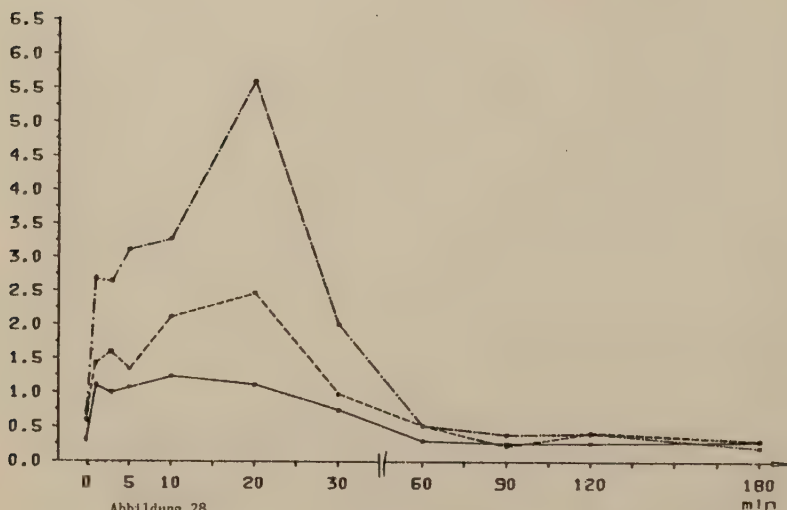


Abbildung 28

Mittelwerte ($\bar{x}$)

3. intravenöser Glukosetoleranztest (IVGTT)

Insulin-Glukagon-Verhältnis

Tabelle 29

3. IVGTT Insulin-Glukagon-Verhältnis

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
0	0,29	0,16	0,06		0,67	0,42	0,19		0,63	0,74	0,43	
1	0,14	0,28	0,12	b*	1,39	0,46	0,23		2,69	1,08	0,54	
3	1,09	0,43	0,19	b	1,67	0,53	0,27		2,62	0,91	0,45	
5	1,07	0,33	0,15	b	1,35	0,47	0,24	c	3,11	0,50	0,25	
10	1,23	0,44	0,20	b	2,11	0,84	0,42		3,27	1,25	0,62	
20	1,11	0,63	0,28	a, b	2,46	1,27	0,57		5,58	1,96	0,98	
30	0,74	0,37	0,17		0,98	0,52	0,26		1,99	1,62	0,81	
60	0,30	0,20	0,08		0,51	0,51	0,26		0,52	0,34	0,17	
90	0,26	0,16	0,06		0,23	0,13	0,06		0,39	0,24	0,12	
120	0,27	0,12	0,04		0,42	0,16	0,07		0,41	0,23	0,12	
180	0,30	0,20	0,08		0,30	0,07	0,04		0,02	0,07	0,00	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Dukszystostomie

SegPxTx-J = Duksentostomie

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

4.3.5. Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Ein oraler Glukosetoleranztest wird 8 Wochen nach der Operation durchgeführt (siehe 3.3.5.5.3.).

4.3.5.1. Glukose

(Abbildung 29 und Tabelle 30)

In beiden operierten Gruppen steigt der Blutzuckerspiegel innerhalb von 30 Minuten vom Ausgangswert

Gr. 1 SegPxTx-B: $91,7 \text{ mg/dl} \pm 4,7 \text{ SEM}$

Gr. 2 SegPxTx-J: $88,8 \text{ mg/dl} \pm 5,0 \text{ SEM}$

auf seinen höchsten Wert:

Gr. 1 SegPxTx-B: $167,6 \text{ mg/dl} \pm 7,2 \text{ SEM}$

(signifikanter Unterschied mit Gr. 3 Kontrolle)

Gr. 2 SegPxTx-J: $146,8 \text{ mg/dl} \pm 12,4 \text{ SEM}$

(bei 20 und 30 Minuten signifikant zur Gr. 3 Kontrolle).

Während in Gr. 1 SegPxTx-B erst bei 120 Minuten ein Wert unter 100 mg/dl erreicht ist ($78,2 \text{ mg/dl} \pm 5,6 \text{ SEM}$), weist die Gr. 2 SegPxTx-J schon nach 90 Minuten einen Wert von $90,2 \text{ mg/dl} \pm 9,8 \text{ SEM}$ auf.

Die Kontrollgruppe steigt von $73,4 \text{ mg/dl} \pm 9,0 \text{ SEM}$ auf $92,2 \text{ mg/dl} \pm 7,3 \text{ SEM}$ innerhalb von 30 Minuten. Der Ausgangsbereich ist nach 90 Minuten wieder erreicht ($74,0 \text{ mg/dl} \pm 12,1 \text{ SEM}$).

4.3.5.2. Insulin

(Abbildung 30 und Tabelle 31)

Auch beim OGTT zeigt die Insulinkurve bei der Kontrollgruppe einen biphasischen Verlauf. Der erste Spitzenwert liegt bei 5 Minuten ($37,9 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 14,2 \text{ SEM}$), der Maximalwert bei 30 Minuten ($63,3 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 12,2 \text{ SEM}$). Ab der 90. Minute bleibt der Insulinspiegel auf etwas erhöhtem Niveau ($26,3 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 6,3 \text{ SEM}$).

Die Versuchsgruppen haben eingipflige Kurven. Vom Nullwert

Gr. 1 SegPxTx-B: $12,6 \mu\text{U/ml} \pm 11,0 \text{ SEM}$

Gr. 2 SegPxTx-J: $16,4 \mu\text{U/ml} \pm 3,2 \text{ SEM}$

steigt der Insulinspiegel bis zur 30. Minute an

Gr. 1 SegPxTx-B: $55,5 \mu\text{U/ml} \pm 12,0 \text{ SEM}$

Gr. 2 SegPxTx-J: $56,3 \mu\text{U/ml} \pm 6,8 \text{ SEM}$

um bei 120 Minuten wieder das Ausgangsniveau zu erreichen

Gr. 1 SegPxTx-B: $9,4 \mu\text{U/ml} \pm 1,1 \text{ SEM}$

Gr. 2 SegPxTx-J: $16,6 \mu\text{U/ml} \pm 6,9 \text{ SEM}$.

Die totale Insulinsekretion ist bei den Versuchsgruppen
ähnlich, während sie bei der Kontrollgruppe höher liegt

(Abbildung 21 und Tabelle 22):

Gr. 1 SegPxTx-B: $2017,0 \mu\text{U/ml/min} \pm 413,2 \text{ SEM}$

Gr. 2 SegPxTx-J: $2015,3 \mu\text{U/ml/min} \pm 625,5 \text{ SEM}$

Gr. 3 Kontrolle: $2770,1 \mu\text{U/ml/min} \pm 504,6 \text{ SEM}$.

4.3.5.3. Glukagon

(Abbildung 31 und Tabelle 32)

Der Kurvenverlauf der Kontrollgruppe unterscheidet sich von
dem der Versuchsgruppen erheblich.

Während der Glukagonspiegel der Kontrollgruppe bis zur 90.
Minute absinkt

von $40,3 \text{ pg/ml} \pm 2,9 \text{ SEM}$ auf $20,4 \text{ pg/ml} \pm 2,5 \text{ SEM}$,

steigt er bei den operierten Gruppen bis zur 60. Minute an

Gr. 1 SegPxTx-B: $50,8 \text{ pg/ml} \pm 15,7 \text{ SEM}$ bis $87,0 \text{ pg/ml} \pm 17,6 \text{ SEM}$

Gr. 2 SegPxTx-J: $31,7 \text{ pg/ml} \pm 6,8 \text{ SEM}$ bis $54,8 \text{ pg/ml} \pm 3,6 \text{ SEM}$.

Die 180-Minutenwerte liegen in der Kontrollgruppe unter dem
Ausgangswert: $25,4 \text{ pg/ml} \pm 5,4 \text{ SEM}$, in den Versuchsgruppen
darüber:

Gr. 1 SegPxTx-B: $75,1 \text{ pg/ml} \pm 10,4 \text{ SEM}$

Gr. 2 SegPxTx-J: $51,8 \text{ pg/ml} \pm 3,1 \text{ SEM}$.

Das Niveau der Glukagonkurve liegt bei Gruppe 1 sichtbar
höher als bei den beiden anderen Gruppen.

4.3.5.4. Insulin-Glukagon-Verhältnis

(Abbildung 32 und Tabelle 33)

In der Kontrollgruppe steigt die Ins-Glu-Ratio um das 4,3-fache

von $0,59 \pm 0,14$ SEM auf $2,56 \pm 0,72$ SEM bei 30 Minuten an.

Bis zur 120. Minute sinkt sie kontinuierlich ab, $0,89 \pm 0,39$ SEM und steigt in der letzten Stunde des OGTT wieder leicht an, $1,1 \pm 0,57$ SEM. Der Ausgangswert wird nicht erreicht.

In den Versuchsgruppen steigt die Ins-Glu-Ratio weniger stark an

Gr. 1 SegPxTx-B: 2,7-fach von $0,35 \pm 0,12$ SEM auf $0,97 \pm 0,27$ SEM

Gr. 2 SegPxTx-J: 1,7-fach von $0,63 \pm 0,70$ SEM auf $1,10 \pm 0,22$ SEM

und sinkt zum Testende auf Konzentrationen um den Ausgangswert ab:

Gr. 1 SegPxTx-B: $0,13 \pm 0,01$ SEM

Gr. 2 SegPxTx-J: $0,30 \pm 0,05$ SEM.

Signifikanzen ergeben sich zwischen den Gruppen 1 und 3.

4.3.5.5. Insulinogener Index

(Abbildung 22 und Tabelle 23)

Beim OGTT liegt der insulinogene Index um mehr als das Dreifache höher als in den Versuchsgruppen:

Gr. 1 SegPxTx-B: $0,62 \pm 0,20$ SEM

Gr. 2 SegPxTx-J: $0,79 \pm 0,20$ SEM

Gr. 3 Kontrolle: $2,48 \pm 0,67$ SEM

Gruppe 1 unterscheidet sich von Gruppe 3 signifikant.

OGTT Glukose

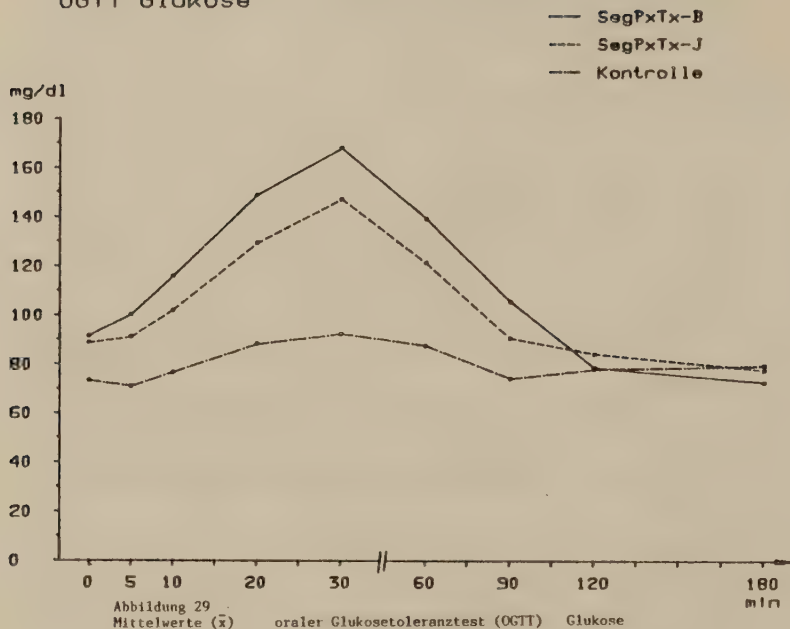


Tabelle 30 OGTT Glukose (mg/dl)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)		
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM
0	91,7	12,4	4,7		88,8	8,1	3,6		73,4	20,2	9,0
5	100,1	6,1	2,3	b*	91,2	20,6	8,4		71,0	20,4	9,1
10	115,7	12,0	4,5	b*	102,0	20,2	8,2		76,8	17,0	7,6
20	148,7	16,9	6,4	b*	129,2	28,8	11,7	c	88,2	20,4	9,1
30	167,6	19,0	7,2	b*	146,8	30,4	12,4	c*	92,2	16,4	7,3
60	138,9	55,3	20,9		120,8	41,4	16,9		87,2	24,0	10,7
90	105,1	30,2	11,4		90,2	24,0	9,8		74,0	27,1	12,1
120	78,2	13,8	5,6		83,8	25,2	10,3		77,8	16,1	7,2
180	72,3	9,7	3,7		77,0	9,4	3,8		79,0	17,8	8,0

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktostomostomie

SegPxTx-J = Duktointerostomie

OGTT = oraler Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

OGTT Insulin

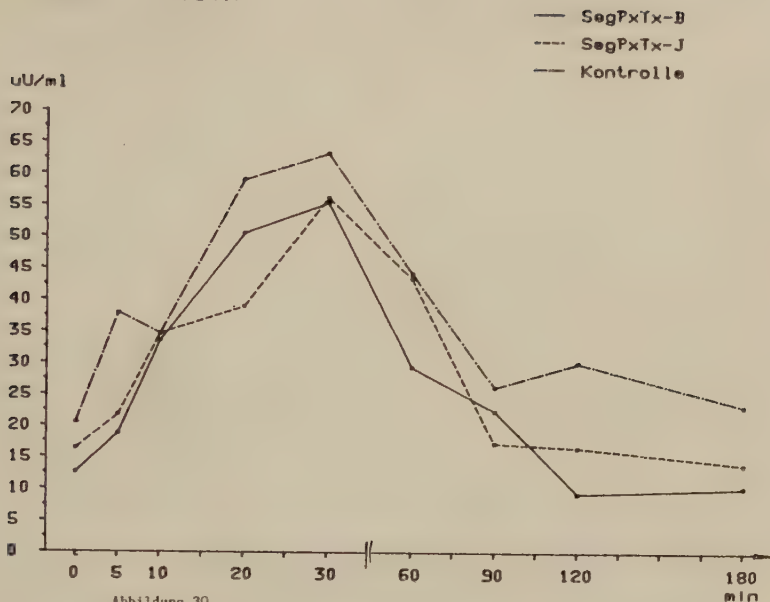


Tabelle 31 OGTT Insulin ($\mu\text{U/ml}$)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
0	12,6	2,6	1,0		16,4	7,1	3,2		20,5	8,1	3,6	
5	18,8	4,6	1,7	b	21,8	7,6	3,4		37,9	31,8	14,2	
10	33,5	12,8	4,8		34,7	17,3	7,8		34,6	19,9	8,9	
20	50,6	21,7	8,2		39,0	13,1	5,9		59,1	31,9	14,3	
30	55,5	31,9	12,1		56,3	15,2	6,8		63,3	27,2	12,2	
60	29,4	11,7	4,4		43,4	19,2	8,6		44,3	36,5	16,3	
90	22,4	14,5	5,5		17,3	8,5	3,8		26,3	14,2	6,3	
120	9,4	2,9	1,1	b*	16,6	15,5	6,9		30,2	12,7	5,7	
180	10,3	2,3	0,9	a, b*	14,0	3,4	1,5		23,3	11,4	5,1	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktostomostomie

SegPxTx-J = Dukoenterostomie

OGTT = oraler Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

OGTT Glukagon

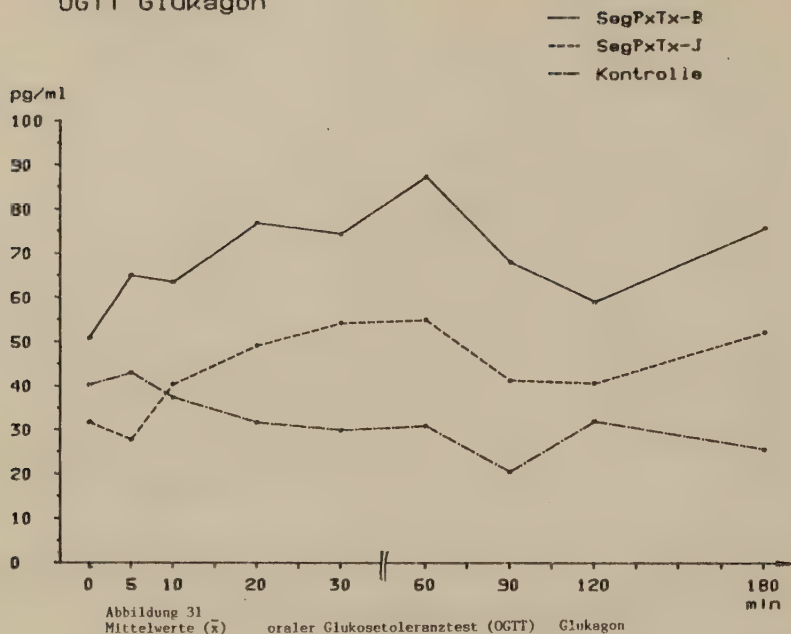


Tabelle 32 OGTT Glukagon (pg/ml)

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)				Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)				Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)			
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	
0	50,8	31,5	15,8		31,7	15,3	6,8		40,3	5,8	2,9	
5	65,0	38,9	19,5		27,8	13,6	6,1		43,0	16,2	8,1	
10	63,4	37,7	16,8		40,3	11,5	5,8		37,4	16,8	8,4	
20	76,7	39,6	16,2		49,1	20,4	9,1		31,6	16,9	8,5	
30	74,1	34,9	14,2	b	54,1	11,3	5,1	c	29,9	11,6	5,8	
60	87,0	43,2	17,6	b	54,8	8,1	3,6	c	30,8	10,9	5,4	
90	67,7	38,4	15,7	b	41,1	13,9	6,2		20,4	5,0	3,2	
120	58,7	31,5	12,9		40,5	3,3	1,5	c	31,8	5,5	3,2	
180	75,1	20,7	10,4	b	51,8	16,6	7,4	c	25,4	10,4	5,4	

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Dukszystostomie

SegPxTx-J = Duksenterostomie

OGTT = oraler Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

Insulin-Glukagon-Verhältnis

OGTT

— SegPxTx-B
 - - - SegPxTx-J
 --- Kontrolle

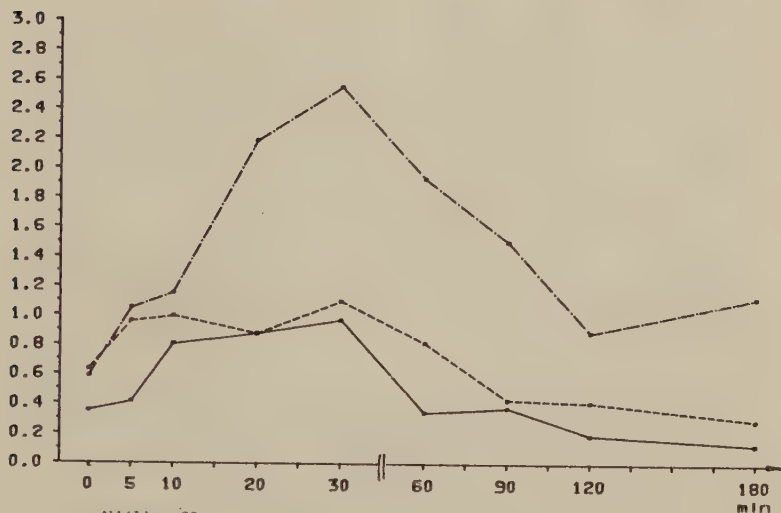


Abbildung 32

Mittelwerte ($\bar{x}$)

oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Insulin-Glukagon-Verhältnis

Tabelle 33

OGTT Insulin-Glukagon-Verhältnis

Minuten	Gruppe 1: SegPxTx-B (n = 7)					Gruppe 2: SegPxTx-J (n = 6)					Gruppe 3: Kontrolle (n = 6)				
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p		$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM	p		$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\pm$ SEM		
0	0,35	0,24	0,12			0,63	0,39	0,17			0,59	0,28	0,14		
5	0,42	0,35	0,18			0,96	0,47	0,21			1,05	0,65	0,33		
10	0,81	0,57	0,26			1,00	0,70	0,35			1,16	0,95	0,48		
20	0,88	0,57	0,23	b		0,88	0,32	0,14			2,19	1,03	0,52		
30	0,97	0,66	0,27	b		1,10	0,49	0,22	c		2,56	1,44	0,72		
60	0,35	0,18	0,07	a, b		0,82	0,40	0,18			1,94	1,79	0,89		
90	0,38	0,21	0,09	b		0,43	0,17	0,08			1,51	0,73	0,37		
120	0,19	0,10	0,04	b		0,42	0,39	0,17			0,89	0,68	0,39		
180	0,13	0,02	0,01	b		0,30	0,11	0,05			1,14	1,15	0,57		

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

SEM = Standardfehler

SegPxTx-B = Duktostomie

SegPxTx-J = Duktostomie

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

Signifikanz: $p \leq 0,05$

* $p \leq 0,01$

a: Gr. 1 mit Gr. 2

b: Gr. 1 mit Gr. 3

c: Gr. 2 mit Gr. 3

4.3.6. Zusammenfassung der endokrinen Funktion

Die Versuchsgruppen zeigen über den gesamten Versuchszeitraum einen physiologischen Blutzuckerspiegel. Zur Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellaage werden K-Wert, insulinogener Index und Insulin-Glukagon-Verhältnis herangezogen und bei Versuchs- und Kontrollgruppen verglichen (Tabelle 34). Die Glukosetoleranz liegt bei Gr. 1 SegPxTx-B und Gr. 2 SegPxTx-J niedriger als bei Gr. 3 Kontrolle.

In Gruppe 1 verändert sich der mittelmäßige K-Wert im Beobachtungszeitraum kaum, während er in Gruppe 2 von zuerst höheren K-Werten erheblich absinkt, d. h. die Glukosetoleranz verbessert sich.

Der Insulinanstieg (erster Spitzenwert und Maximalwert) vermindert sich innerhalb der Gruppen von IVGIT zu IVGTT. Auch der insulinogene Index, der den Insulinausstoß im Verhältnis zum auslösenden Glukosereiz angibt, sinkt ab. Beim OGTT ist der Unterschied zwischen den Gruppen noch deutlicher.

Die totale Insulinsekretion nimmt beim 2. IVGTT ab und steigt beim 3. IVGTT wieder an. Beim OGTT liegt sie in den Versuchsgruppen niedriger als in der Kontrollgruppe.

Der Glukagonspiegel ist bei Gr. 1 SegPxTx-B erheblich und bei Gr. 2 SegPxTx-J etwas höher als in der Kontrollgruppe. Dadurch zeigt auch das Insulin-Glukagon-Verhältnis im Gegensatz zur steilen Kurve der Kontrollgruppe einen vor allem im 2. IVGTT flachen Kurvenverlauf bei den Versuchsgruppen.

Beim Argininbelastungstest verhält sich der Insulinausstoß in den Gruppen 1 und 2 träge, während der exzessive Glukagonanstieg bei allen Gruppen ähnlich ist.

Tabelle 34

Glukosetoleranz
Vergleich verschiedener Parameter

	GIT	K-Wert (%/min)		Totale Insulin- sekretion (nU/ml/min)		Insulinogener Index	
		$\bar{x}$	$\pm$ SEM	$\bar{x}$	$\pm$ SEM	$\bar{x}$	$\pm$ SEM
Gruppe 1 Segl'xTx-B	1. IV	-2,67	0,32	2187,2	436,2	0,27	0,05
	2. IV	-2,77	0,28	1103,0	204,3	0,23	0,05
	3. IV	-2,60	0,33	1401,0	336,0	0,20	0,02
	OGTT	---	---	2017,0	413,2	0,62	0,20
Gruppe 2 Segl'xTx-J	1. IV	-2,13	0,37	1364,5	360,6	0,27	0,07
	2. IV	-2,11	0,25	1280,4	371,9	0,16	0,03
	3. IV	-3,00	0,22	1112,8	411,6	0,17	0,03
	OGTT	---	---	2015,3	625,5	0,79	0,20
Gruppe 3 Kontrolle	IVGTT	-3,48	0,35	1506,2	213,2	0,34	0,09
	OGTT	---	---	2770,1	504,6	2,48	0,67

$\bar{x}$ = Mittelwert

SEM = Standardfehler

Segl'xTx-B = Duktozystostomie

Segl'xTx-J = Duktoenterostomie

IVGTT = intravenöser Glukosetoleranztest

OGTT = oraler Glukosetoleranztest

4.4. Sektion

4.4.1. Makroskopisches Bild

Ein Hund der Gr. 2 SegPxTx-J mit Darmdrainage wird schon nach 3 Tagen p.op. eingeschläfert. In der Bauchhöhle befindet sich blutiges Exsudat, das bakteriologisch untersucht wird. In der Peritonealflüssigkeit werden massenhaft *Escherichia coli* und reichlich *Clostridium perfringens* (normale Darmflora) gefunden. Das Pankreas erscheint unverändert. Die Darmanastomosen sind intakt.

Die anderen Hunde beider Gruppen werden nach Ende des Versuchszeitraumes, d. h. nach 3 Monaten, euthanasiert. Keiner der Hunde zeigt im Bauchraum größere Verklebungen. Alle Transplantate sind aber mit ihrem "Abflußorgan" verwachsen. Die Anastomose des Pankreasganges ist gut verheilt.

Vier Hunde (zwei aus jeder Gruppe) haben ein makroskopisch unverändertes Pankreastransplantat. Der eingelegte Katheter (Stint) ist nicht mehr auffindbar.

Bei den übrigen fünf Hunden der Gr. 1 SegPxTx-B mit Duktoszystostomie steckt der Katheter noch im dilatierten Ductus pancreaticus. Das Organ ist fibrotisch und fühlt sich hart an. Das ursprüngliche Transplantationsvolumen ist bis auf die Hälfte bzw. ein Drittel vermindert.

In der Gr. 2 SegPxTx-J befindet sich nur bei einem Hund der Stint noch im Pankreasgang. Bei diesem, aber auch bei drei anderen Hunden ist das Transplantat hart, fibrotisch und im Volumen stark vermindert. Bei zwei dieser Hunde ist kaum noch Pankreasgewebe erkennbar. Der Gang ist dilatiert und erscheint durch den Schwund des umgebenden Gewebes langgezogen.

4.4.2. Histologisches Bild

Weder makroskopisch noch histologisch ist eine Gruppenabhängigkeit erkennbar.

Die vier Hunde, bei denen das Pankreas unverändert erscheint, zeigen auch im vorliegenden histologischen Präparat intaktes exokrines und endokrines Drüsengewebe.

Die Langerhans'schen Inseln sind regelmäßig verteilt und bei stärkerer Vergrößerung lassen sich verschiedene Inselzelltypen unterscheiden.

Das Pankreas des vorzeitig euthanasierten Hundes zeigt sich im histologischen Bild ödematös und entzündlich infiltriert. Die bei makroskopischer Betrachtung fibrotischen Organe der übrigen Hunde sind in unterschiedlichem Maße, besonders im Anastomosenbereich, mit Bindegewebe durchsetzt. Im untersuchten Gewebe enthalten die Azinuszellen kaum noch Zymogengranula, was beim nüchternen Hund als herabgesetzte Aktivität gedeutet werden kann. In den vergrößerten Langerhans'schen Inseln lassen sich die einzelnen Zelltypen nicht mehr differenzieren. Die Insel erscheint nicht "bunt", sondern die Zellen wirken mit ihren großen, blasigen Kernen epithelähnlich. Die Inselarchitektur ist geschädigt.

Einzelne Inselzellverbände liegen zusammen mit azinösen Resten frei im Bindegewebe.

Die Anastomose in das jeweilige "Abflußorgan" verheilt ohne Narbenbildung, so daß der Übergang von Duktusepithel zu Blasen- bzw. Darmschleimhaut fließend ist. Die Blasen-schleimhaut zeigt sich nur bei einem Hund, in dessen Harntrakt der Stint nicht mehr auffindbar ist, leicht chronisch entzündlich infiltriert.



Abbildung 33:

SegPxTx-J (Duktoenterostomie)

a: H.E. b: M.G. 20-fach

L = zahlreiche Langerhans'sche Inseln

B = leichte Vermehrung des intra- und interlobulären Bindegewebes

D = Ausführungsgang

A = teilweise aktive, d. h. mit Zymogengranula gefüllte, Azinuszellen

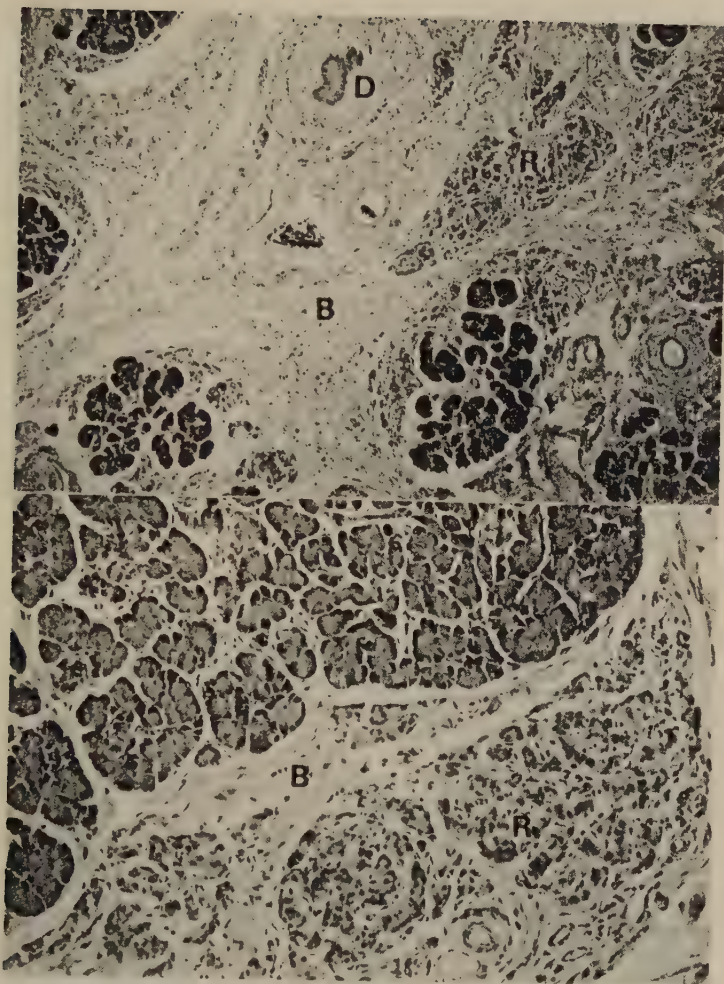


Abbildung 34:

SegPxTx-J (Duktoenterostomie)

a: M.G. 20-fach b: H.E. 50-fach

B = Bindegewebe (starke Fibrosierung)

R = Reste von endokrinem und exokrinem Drüsengewebe

D = Ausführungsgang

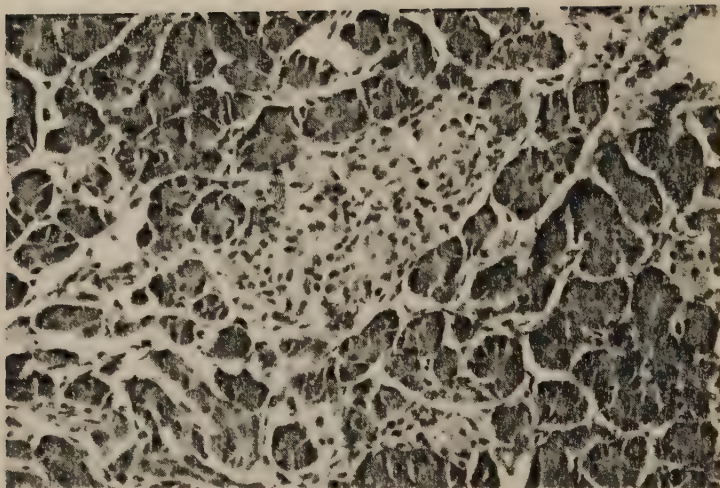


Abbildung 35:
 SegPxTx-J (Duktoenterostomie)
 H.E. 75-fach
 gut erhaltene Langerhans'sche Insel

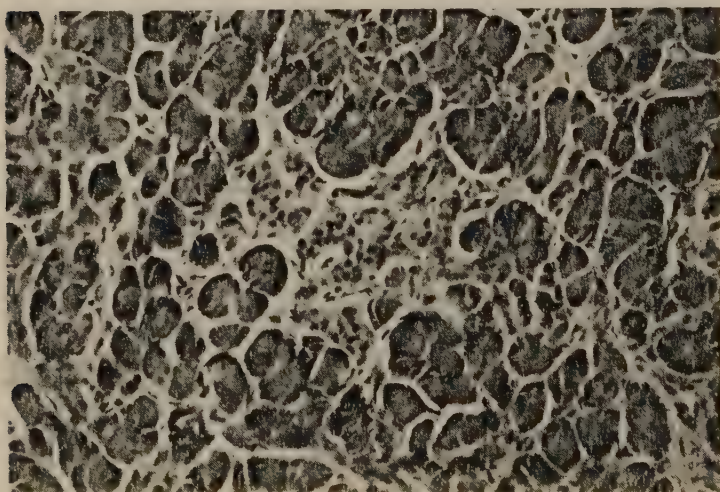


Abbildung 36:
 SegPxTx-B (Duktozystostomie)
 H.E. 75-fach
 Langerhans'sche Insel mit geschädigter Architektur

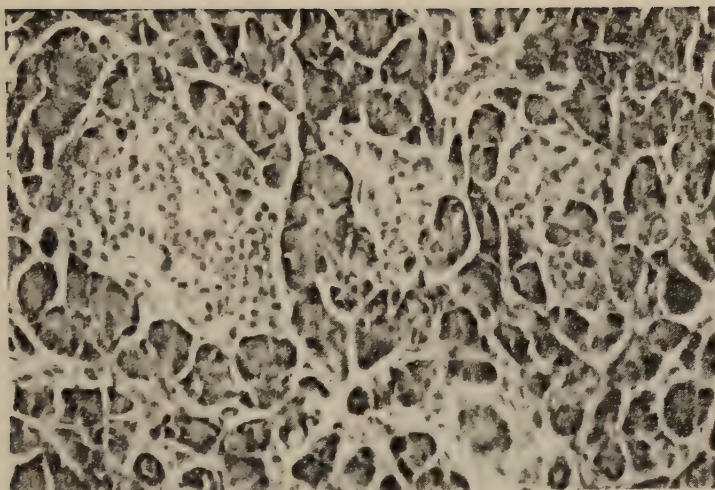


Abbildung 37:
 SegPxTx-B (Duktozystostomie)
 H.E. 75-fach
 Langerhans'sche Insel mit epithelähnlichen Inselzellen

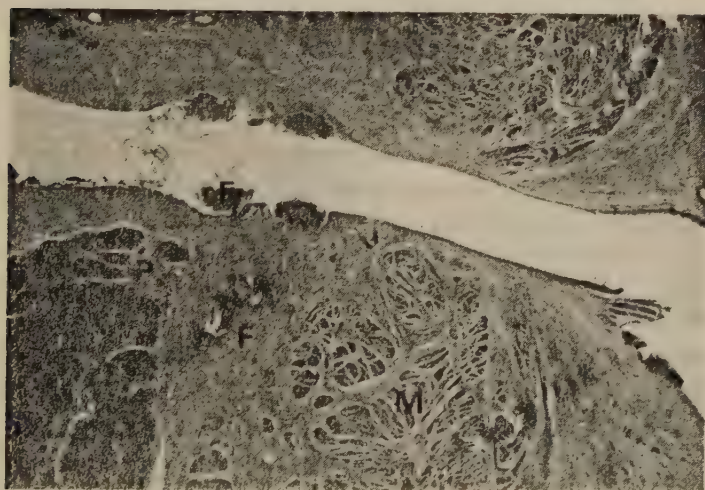


Abbildung 38:
 SegPxTx-B (Duktozystostomie)
 H.E. 5-fach
 Anastomose des Ductus pancreaticus in die Harnblase
 M = Harnblasenmuskulatur F = Fadenreste
 P = Pankreasgewebe

5. Diskussion

Im Hinblick auf die klinische Pankreastransplantation interessiert die Frage, ob eine spezielle Behandlung des Pankreasganges für die Erhaltung der endokrinen Funktion des Transplantats von Bedeutung ist.

Versuche mit isogener Pankreastransplantation des ganzen Organs bei Ratten ergeben keine verminderte Glukosetoleranz bei verschiedenen Drainageverfahren (46). Leider sind diese Ergebnisse weder auf den Menschen, noch auf andere Transplantationsverfahren übertragbar.

Wie in früheren Untersuchungen (23, 52, 58, 63) bewiesen wurde, hat bei einer Segmenttransplantation die erhaltene exokrine Drainage großen Einfluß auf die endokrine Funktion. Allein schon die Verkleinerung der Organmasse um 35 bis 50 % und die damit verminderte Zahl der Langerhans'schen Inseln beeinträchtigen die Glukosetoleranz (58, 85).

Ziel dieser Arbeit ist, zwei Verfahren der Segmenttransplantation mit erhaltener exokriner Drainage an einem Autotransplantationsmodell zu vergleichen: einerseits die operationstechnisch einfachere Form mit Duktozystotomie, andererseits die physiologische Form der Duktoenterostomie.

Da in den Untersuchungen von Escher (23) bei der Harnblasendrainage eine hohe Verlustrate auftrat, wird das Verfahren modifiziert. Statt einer Duktusnaht wird der Pankreasgang nur durch ein Katheterstück stabilisiert und ohne eigene Naht nur mit Kapseladaptation fixiert.

Die Zahl der unmittelbar postoperativen Komplikationen ist in der vorliegenden Versuchsreihe gering. Die Überlebensrate beträgt für den Beobachtungszeitraum (3 Monate) 93 % (n=14). In der Literatur werden Gefäßthrombosen als großes Problem der Pankreastransplantation bezeichnet (37, 79, 85).

Man schätzt, daß etwa 15 % der Segmenttransplantationen an einem thrombotischen Gefäßverschluß scheitern (38). Bei keinem der hier operierten Hunde aber kann eine vergleichbare Komplikation festgestellt werden. Durch arterielle und venöse End-zu-Seit-Anastomose (24, 90) wird die Thrombose rate auf 0 % (n = 14) gesenkt, da ein Ausgleich zwischen dem hohen Blutdruck der Iliakalgefäße und dem "Niederdrucksystem" des Pankreas gelingt. Auch schwere Pankreatitiden, wie sie nach mechanischer Sekretausschaltung durch das entstandene Speichelödem entstehen können, beeinträchtigen den Blutfluß und leisten damit einer Thrombose Vorschub (73).

Leitet man das Pankreassekret in die Harnblase, kann man durch die Bestimmung der Urinamylase die exokrine Funktion des Pankreas genau kontrollieren. Bei Allotransplantationen zeigt sich so der Beginn einer Abstoßungsreaktion früher durch den Anstieg der Urinamylase als durch Hyperglykämie und kann damit erfolgreicher therapiert werden (79). Das Absinken der Urinamylase am 2. Tag p.op. in der Gruppe 1 SegPxTx-B mit Duktostomie ist durch das operative Ödem und der daraus resultierenden Schwellung des Pankreasganges zu erklären. Um einen völligen Verschluß des Ganges zu verhindern, wird ein Venenkatheterstück in den Duktus eingelegt und mit einer resorbierbaren Schlinge befestigt. Nach Abschwollen des Gewebes und Resorption der Ligatur rutscht der Stint in die Blase und wird mit dem Harn abgesetzt. Da ein längeres Verweilen in der Harnblase zur Fremdkörperzystitis und im Duktus zu Sekretstau führt, sollte das Katheterstück endoskopisch entfernt werden.

Bei den Hunden der Gruppe 1 SegPxTx-B wird für die Befestigung des Stints ein nicht resorbierbarer Faden verwendet, so daß bei 5 Hunden der Katheter im Gang verbleibt. Das kleine Lumen und die hohe Viskosität des Pankreassaftes führt langfristig zum Sekretstau, zur Dilatation der Gänge und im Endeffekt zu Fibrose des azinären Gewebes. Fibrose entsteht,

wenn die akute Pankreatitis durch unphysiologische Reize in eine chronisch-indurierende Form übergeht. Um diese Komplikation zu vermeiden, wird dann in Gruppe 2 SegPxTx-J zur Befestigung des Stints resorbierbares Material verwendet. So verbleibt in dieser Gruppe nur bei einem Hund der Stint im Pankreasgang.

Für die frühe postoperative Phase ist die Verwendung eines Katheterstückes vorteilhaft. Durch die Stabilisierung wird eine Befestigung des Ductus pancreaticus, die über die Kapseladaptation an Blasen- bzw. Darmwand hinausgeht, überflüssig. Außerdem kann die postoperative Wundschwellung den Duktus nicht verschließen und ein direkter Kontakt des Pankreassekrets zur Wundfläche vermieden werden. Die Vermutung von Escher (23), daß schwere postoperative Pankreatitiden durch den Reflux von Urin aus der Harnblase in das Pankreas ausgelöst werden, läßt sich nicht bestätigen. Trotz Offenhalten des Pankreasganges durch den Stint treten in dieser Versuchsreihe nur bei 3 Hunden leichte Pankreasreizungen auf, die auf operationsbedingte, ischämische Schädigungen zurückzuführen sind.

In der Gruppe 2 SegPxTx-J mit Duktoenterostomie zeigen 4 Hunde postoperativ hohes Fieber, das nicht mit einer Erhöhung der Pankreasenzyme im Blut korreliert, also nicht durch eine Pankreatitis ausgelöst wird. Bei einem Hund, der 3 Tage p.op. euthanasiert werden muß, findet man bei der bakteriologischen Untersuchung eine erhebliche Besiedelung der Peritonealhöhle mit Darmbakterien. Bei Kombination dieser Befunde ergibt sich, daß durch die Eröffnung des Verdauungskanalns bei der physiologischen Drainageform in den Darm ein hohes Risiko für lokale und systemische Infektionen besteht. Bei Autotransplantationen am gesunden Hund ergeben sich daraus allerdings keine schwerwiegenden Probleme.

Wundheilungsstörungen der duktoenteralen Anastomose werden vermieden, da das im Darm aktivierte Pankreassekret entfernt vom Wundrand abtropft und keinen direkten Kontakt zur

Wundfläche bekommt. Durch Vermischen mit Darminhalt (Schleim und Nahrungsbrei) werden die Pankreasenzyme schnell neutralisiert. Bei keinem der Hunde treten Fisteln oder Anastomosenlecks auf. Groth et al. (36) beschreiben Pankreasfisteln bei klinischer Allotransplantation am Menschen, wenn das Pankreassekret über die Wunde fließen muß und außerdem die Wundheilung durch Immunsuppression gestört ist. Um diese Komplikationen zu vermeiden, leiten Groth und Mitarbeiter bei einer modifizierten Technik den Pankreassaft extrakorporal ab, bis die Anastomosen gut verheilt sind.

Wichtig ist für die Pankreastransplantation mit Jejunaldrainage, daß das aktivierte Pankreassekret keinen Kontakt zur Wundfläche der Anastomose bekommt. Dahingehend wird in Teil III (18) des Gesamtprojekts eine zeitweilige Ausschaltung der exokrinen Funktion durch temporäre Duktusokklusion mit Fibrinkleber getestet. In weiteren Versuchen müßte nun geklärt werden, ob der eingelegte Plastikkatheter die Fibrinolyse stört, bzw. ob er durch den Fibrinkleber langfristig verschlossen wird.

Die zentrale Frage dieses Projekts ist, wie stark die endokrine Funktion des Transplantats durch verschiedene exokrine Drainagetechniken beeinflußt wird. Da der Nüchternblutzucker, der bei allen Tieren über den ganzen Versuchszeitraum im physiologischen Bereich liegt, nicht alleine zur Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellage geeignet ist (23, 76), werden mehrere Belastungstests durchgeführt: ein Argininbelastungstest, drei intravenöse Glukosetoleranztests und ein oraler GTT.

Ausgehend von einer Kontrollgruppe mit intaktem Pankreas zeigen beide Versuchsgruppen eine verminderte Glukosetoleranz, die zum Krankheitsbild des subklinischen Diabetes mellitus gehört.

Da die Insulinsekretion sowohl durch die Verkleinerung des Pankreasvolumens als auch durch Denervierung (Unterbrechung der enteroinsulären Achse) und systemische Drainage der

Pankreasvene beeinflußt wird, läßt sich kaum abschätzen, in welchem Verhältnis diese Effekte die Glukosetoleranz wirklich verändern. Baumgartner et al. (7) halten die Größe des transplantierten Pankreassegments für den entscheidenden Faktor. Die verminderte Sekretionskapazität der Betazellen, die sich vor allem im insulinogenischen Index zeigt, wird durch Umgehung des Leberextraktionsmechanismus fast ausgeglichen. Gooszen et al. (34) sind deshalb der Meinung, daß der K-Wert und der gemessene Insulinspiegel bei heterotoper Transplantation kein Maßstab für eine intakte Betazellfunktion sind. Der initiale Insulinanstieg entspricht beim 1. IVGTT noch in etwa der Kontrollgruppe. Da er aber innerhalb der Beobachtungszeit immer mehr absinkt, kann man annehmen, daß die Betazellen progressiv geschädigt werden. Idezuki et al. (41) führen das auf perivaskuläre Bindegewebszubildungen zurück, welche die Durchblutung des Organs und damit den Abtransport des Insulins beeinträchtigen. Beim oralen Glukosetoleranztest ergibt sich in der Kontrollgruppe ein initialer Insulinanstieg zur 5. Minute, der noch nicht durch eine Glukoseerhöhung ausgelöst wird. Freyse et al. (26) beschreiben diesen Effekt als enteroinsuläre Achse, d. h. der Glukosestimulationsreiz im Magen wirkt nerval auf die Betazellen. In den Versuchsgruppen, deren Pankreassegment durch die Transplantation denerviert ist, fehlt dieser initiale Anstieg völlig. Die Insulinkurve steigt kontinuierlich bis zum Maximalwert an. Auch beim insulinogenischen Index zeigt sich der Denervierungseffekt. Bei den Kontrollgruppen ist der insulinogenische Index beim OGTT etwa siebenmal größer als beim IVGTT, bei beiden Versuchsgruppen aber nur ca. dreimal so groß. Ähnliche Beobachtungen machen auch Seitzer et al. (77).

Die totale Insulinsekretion unterscheidet sich bei den Glukosetoleranztests zwischen den Gruppen nicht signifikant, da eine primär geringere Insulinsekretion durch die länger anhaltende Hyperglykämie aufrechterhalten wird.

Nachdem es sich beim Diabetes mellitus definitionsgemäß um einen absoluten oder relativen Insulinmangel mit absoluter oder relativer Hyperglukagonämie handelt (98), spielt auch der Glukagonspiegel bei der Beurteilung der endokrinen Funktion eine große Rolle. Unger und Orci (99) geben an, daß der suppressive Effekt einer Hyperglykämie auf Glukagon nicht über Glukose, sondern über das Insulin vermittelt wird. Bei der heterotopen Pankreastransplantation tritt durch die systemische Drainage der Pankreasvene Insulinmangel in der Leber, dem Zentralorgan des Glukosestoffwechsels, auf. Die Glukagonsekretion wird deshalb bei einer Hyperglykämie nicht unterdrückt. Außerdem werden in der Leber im Gegensatz zum Insulin (54 %) nur 25 % des Glukagons inaktiviert (98).

Die entstehende relative Hyperglukagonämie, wie sie bei den Versuchsgruppen aus dem niedrigen Insulin-Glukagon-Verhältnis ersichtlich ist, wird vermutlich durch eine selektive Schädigung der Betazellen verstärkt. Entwickelt sich aus der akuten postoperativen Pankreatitis keine chronisch indurierende Form mit Zerstörung der Inselarchitektur, scheint eine Hypertrophie der noch vorhandenen Betazellen möglich zu sein (6). Der Insulinmaximal- und auch der K-Wert steigen in Gruppe 2 SegPxTx-J beim 3. IVGTT stark an. Ein direkter Einfluß des Darms auf das Pankreas, der auch die endokrine Funktion stimuliert, ist nicht auszuschließen.

Im ganzen kann man sagen, daß die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels bei den Versuchsgruppen mit Pankreastransplantation träge auf Stimulationsreize reagiert. Besonders deutlich wird dies am Insulinanstieg des Argininbelastungstests. Während in der Kontrollgruppe sofort nach Beginn der Arginininfusion ein spontaner Insulinausstoß festzustellen ist, steigt das Insulin bei den transplantierten Gruppen nur langsam und auch weniger stark an.

Denervierung, systemische Drainage der Pankreasvene und durch Fibrose geschädigte Inselarchitektur verhindern eine exakte, körpereigene Kontrolle des Glukosestoffwechsels. Abhängig vom Grad der Fibrose zeigen die Hunde beider Versuchsgruppen einen mehr oder weniger starken subklinischen Diabetes mellitus, vergleichbar mit Hunden, die an chronischer Pankreasinsuffizienz leiden (101). Die beiden exokrinen Drainagetechniken in ein Hohlorgan (Duktozystostomie und Duktoenterostomie) unterscheiden sich nach einer Beobachtungsdauer von 3 Monaten weder morphologisch noch endokrinologisch signifikant. Die hier beschriebenen und untersuchten Operationstechniken sind hauptsächlich für die klinische Pankreastransplantation mit Organsegmenten von lebenden, verwandten Spendern interessant. Bei toten Spendern strebt man an, das gesamte Pankreas zu verpflanzen (64, 80, 81, 85), um eine größere Reserve an Betazellen zu haben. Jede Abstoßungsreaktion schädigt die Betazellfunktion und gefährdet bei geringem Pankreasvolumen langfristig den Transplantationserfolg (85).

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluß zweier exokriner Drainagetechniken auf Organstruktur und exo- bzw. endokrine Funktion des Pankreastransplantats am Autotransplantationsmodell untersucht.

Folgende Ergebnisse werden erzielt:

Sowohl Duktozystostomie als auch Duktoenterostomie sind für die Sekretableitung gut geeignet. Die Glukosetoleranz ist bei beiden Gruppen nur leicht beeinträchtigt. Denervierung, systemische Drainage der Pankreasvene und die durch Fibrose geschädigte Inselarchitektur stören den metabolischen Rückkoppelungsmechanismus.

Die Duktozystostomie ist operationstechnisch relativ einfach und das Infektionsrisiko für den Patienten geringer als bei Eröffnung des Verdauungskanals. Die Duktoenterostomie, als physiologische Form, zeigt zum Ende des Versuchszeitraumes im Gegensatz zur Duktozystostomie eine erhebliche Verbesserung der Glukosetoleranz, so daß eine direkte Rückwirkung vom Darm auf das Pankreas nicht ausgeschlossen werden kann. Strukturelle Veränderungen des Organs treten bei beiden Gruppen nur auf, wenn der Sekretabfluß behindert ist.

Die Thromboserate wird durch die End-zu-Seit-Anastomosen der Milz- und Iliakalgefäße auf 0 % (n = 14) gesenkt.

Summary

PANCREATIC AUTOTRANSPLANTATION IN DOGS: THE INFLUENCE OF TWO DIFFERENT EXOCRINE DRAINAGE TECHNIQUES ORGAN ON PANCREATIC MORPHOLOGY, EXO- AND ENDOCRINE FUNCTION.

The influence of two different drainage techniques (ductocystostomy and ductoenterostomy) on morphology, exo- and endocrine function of the graft in an autograft model is investigated.

The following results have been obtained:

Ductocystostomy as well as ductoenterostomy are suitable for management of exocrine secretion. The glucose tolerance is slightly impaired. Denervation, systemic drainage of the pancreas blood and the fibrotic damage of the islet architecture disturb the metabolic feed-back.

The surgical techniques of the ductocystostomy is simple and there is less risk of infections for the patients with cystostomy when using enterostomy.

The glucose tolerance of the enterostomic group improves considerably at the end of the experiment. Thus a direct reaction from intestine to the pancreas cannot be excluded. Morphologic alterations only occur, when the drainage of secretion is impaired.

The failure rate (thrombosis) is lowered to 0 % (n = 14) with end-to-side anastomosis in our investigations.

7. Literaturverzeichnis

1. Acosta J.M., J.C. Buceta, J.E. Pons, L.E. Prin de Figari, O.A.M. Rubio Galli, E.E. Weinschelbaum, J.C. Soloaga
Distribution and volume of the islets of Langerhans in canine pancreas.
Acta Physiol Latinoameric 19: 175-180 (1969)
2. Aquino C., J.O. Ruiz, L. Schultz, R. Lillehei
Pancreatic transplantation without duodenum in the dog.
Am J Surg 125: 240-244 (1973)
3. Ballinger W.F., P.E. Lacy
Transplantation of intact pancreatic islets in rats.
Surgery 72: 175-186 (1972)
4. Banauch D., W. Brümmer, W. Ebeling, H. Metz, H. Rindfrey, H. Lang., K. Leybold, W. Rick
Eine Glukose-Dehydrogenase für die Glukosebestimmung in Körperflüssigkeiten.
Z Klin Chem u Klin Biochem 13: 101-107 (1975)
5. Banting F.C., C.H. Best
The internal secretion of the pancreas.
J Lab Clin Med 7: 251-266 (1922)
6. Baumgartner D., D.E.R. Sutherland, J.S. Najarian
Studies on segmental pancreas autotransplants in dogs: Techniques and preservation.
Transplant Proc 12 (Suppl. 2): 163-171 (1980)

7. Baumgartner D., R. Illig, D.E.R. Sutherland
Effect of venous drainage to the vena cava and denervation on endocrine function of pancreatic segments in dogs.
Transplant Proc 16: 769-772 (1984)
8. Bergan J.J., E.D. Teixeira
Experimental pancreas transplantation.
Transplantation 5: 936-940 (1967)
9. Bewick M.
Intraperitoneal drainage of pancreatic exocrine secretion.
Ann R Coll Surg Engl 59: 134 (1976)
10. Bewick M., A.R. Mundy, B. Eaton, F. Watson
The endocrine function of the heterotopic pancreatic allotransplant in dogs:
I. Normal and rejection.
II. Immediate post-transplant period.
III. The cause of hyperinsulinemia.
Transplantation 31: 15-25 (1981)
11. Böttger I., G. Löffler
Bestimmung von Hormonkonzentrationen:
Die radioimmunologische Bestimmung von Insulin und Glukagon.
In: Diagnostische Verfahren
Hrsg. W. Rick
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg (1975)
12. Böttger I., H.W. Pabst
Pathophysiology of glucagon secretion - clinical significance of radioimmunological determination of plasma-glucagon.
Nuc Compact 11: 68-73 (1980)

13. Brons I.G.M., R.Y. Calne, K. Rolles, S. Olczak,
D.B. Evans
Paratopic segmental pancreas with simultaneous kidney
transplantation in man: 1-year follow-up study.
Transplant Proc 18: 1129-1130 (1986)
14. Calne R.Y., I.G.M. Brons
Observations on paratopic segmental pancreas grafting
with splenic venous drainage.
Transplant Proc 17: 340-341 (1985)
15. Calne R.Y.
Pancreas transplantation.
Prog Allergy 38: 395-403 (1986)
16. Cherrington A.D., M. Vranic
Effect of arginine on glucose turnover and plasma free
fatty acids in normal dogs.
Diabetes 22: 537-543 (1973)
17. Cook K., H.W. Sollinger, T. Warner, D. Kamps,
F.O. Belzer
Pancreaticocystostomy: An alternative method for exo-
crine drainage of segmental pancreatic allografts.
Transplantation 35: 634-636 (1983)
18. Daas V.
Der Einfluß unterschiedlicher Methoden zur Ausschaltung
der exokrinen Pankreasfunktion auf Organarchitektur und
Glukosetoleranz bei teilpankreatektomierten Hunden.
Vet. med. Dissertation LMU München (1987)
19. Dahme E., E. Weiss
Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der
Haustiere.
Enke Verlag, Stuttgart, 3. Auflage (1983)

20. De Jode L. R., J. M. Howard
Studies in pancreaticoduodenal homotransplantation.
Surg Gynecol Obstet 114: 553-558 (1962)
21. Dickerman R.M., M.W. Twiest, J.W. Crudup, J.G. Turcotte
Transplantation of the pancreas into a retroperitoneal
jejunal loop.
Am J Surg 129: 48-54 (1975)
22. Dubernard J.M., J. Traeger, P. Neyra, J.L. Touraine
A new method of preparation of segmental pancreatic
grafts for transplantation: Trials in dogs and man.
Surgery 84: 633-639 (1978)
23. Escher A.
Der Einfluß der unterschiedlichen Drainagetechniken des
exokrinen Gangsystems auf die Morphologie des Pankreas
des Hundes und die systemische Stoffwechsellage nach
Transplantation bzw. partieller Ektomie.
Vet. med. Dissertation LMU München (1986)
24. Florack G., D.E.R. Sutherland, M. Cavallini,
J.S. Najarian
Technical aspects of segmental pancreatic autotransplan-
tation in dogs.
Am J Surg 146: 565-574 (1983)
25. Florack G., D.E.R. Sutherland, J. Heil, J.P. Squifflet,
J.S. Najarian
Preservation of canine segmental pancreatic autografts:
Cold storage versus pulsatile machine perfusion.
J Surg Res 34: 493-504 (1983)

26. Freyze E.J., S. Kiene, W. Brinckmann, U. Fischer
Plasma insulin and glucose tolerance in pancreatectomized dogs after autologous partial pancreas transplantation. Loss of the insulinogenic reflex after OGTT and meal feeding.
Horm Metab Res 14: 521-525 (1982)

27. Gil-Vernet J.M., L. Fernandez-Cruz, J. Andreu, D. Figuerola, A. Caralps
Urinary tract diversion (UTD) in clinical pancreas transplantation.
Transplant Proc 18: 1132-1133 (1986)

28. Gingerich R.L., P.E. Lacy, R.E. Chance, M.G. Johnson
Regional pancreatic concentration and in-vitro secretion of canine pancreatic polypeptide, insulin and glucagon.
Diabetes 27: 96-101 (1978)

29. Gliedman M.L., M. Gold, J. Whittacker, H. Rifkin, R. Soberman, S. Freed, V. Tellis, F.J. Veith
Pancreatic duct to ureter anastomosis in pancreatic transplantation.
Am J Surg 125: 245-252 (1973)

30. Goetz F.C., B.Z. Greenberg, J. Ells, E. Meinert
A simple immunoassay for insulin: Application to human and dog plasma.
J Clin Endocrinol 23: 1237-1246 (1963)

31. Gold M., J.R. Whittacker, F.J. Veith, M.L. Gliedman
Evaluation of ureteral drainage for pancreatic exocrine drainage.
Surg Forum 23: 375-377 (1972)

32. Goldner I.
A modification of the Masson-trichrom-technique for
routine laboratory purpose.
Am J Path 14: 237-243 (1938)
33. Gooszen H.G., F.T. Bosman, R. van Schilfgaarde
The effect of ductobliteration on the histology and
endocrine function of the canine pancreas.
Transplantation 38: 13-17 (1984)
34. Gooszen H.G., R. van Schilfgaarde, M.P.M. van der Burg,
M. Frölich
Does normal glucose tolerance after transplantation of
the ductobliterated pancreas reflect normal betacell
function?
Transplant Proc 18: 1155-1156 (1986)
35. Groth C.G., G. Lundgren, R. Gunnarsson, P. Arner,
B. Berg, J. Östman
Segmental pancreatic transplantation with duct ligation
or drainage to a jejunal Roux-en-Y loop in nonuremic
diabetic patients.
Diabetes 29 (Suppl. 1): 3-9 (1980)
36. Groth C.G., H. Collste, G. Lundgren, O. Ringden,
H. Wilczek, L. Thulin, R. Gunnarsson, J. Östman
Surgical techniques for pancreatic transplantation.
A critical appraisal of methods used and a suggested
new modification.
Horm Metab Res 13 (Suppl.1): 37-41 (1983)
37. Groth C.G., G. Lundgren, H. Wilczek, G. Klintmalm,
G. Tyden, R. Gunnarsson, J. Östman
Segmental pancreatic transplantation with duct ligation
or enteric diversion: Technical aspects.
Transplant Proc 16: 724-728 (1984)

38. Grundfest-Broniatowski S., A. Novick
Pancreas transplantation - 1985.
Transplant Proc 18 (Suppl. 1): 31-39 (1986)

39. Hepp K.D.
Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des
Stoffwechsels.
In: Diabetologie in Klinik und Praxis: 1-32
Hrsg. H. Mehnert und K. Schöffling
Georg Thieme Verlag, 2. Auflage (1984)

40. Huber W., E. Kolb, G.K. Uhlschmid, D. Baumgartner,
F. Largiader
Weiterentwicklung der Inselzelltransplantation.
I. Induktion von selektiven morphologischen Veränderungen
des exokrinen Pankreas.
Res Exp Med 185: 1-12 (1985)

41. Idezuki Y., F.C. Goetz, R.C. Lillehei
Late effect of pancreatic ductligation on beta cell
function.
Am J Surg 117: 33-39 (1969)

42. Jamieson J.D.
The exocrine pancreas and salivary glands.
In: Histology - Cell and tissue biology: 749-773
Hrsg. L. Weiss
The macmillan press, 5. Auflage (1983)

43. Kaneko J.J., D. Mattheeuws, R.P. Rottiers, A. Vermeulen
Glucose tolerance and insulin response in diabetes
mellitus in dogs.
J small Anim Pract 18: 85-94 (1977)

44. Kaplan M., L.L. Madison
Effects of endogenous insulin secretion on the magnitude of hepatic binding of labeled insulin during a single transhepatic circulation in human subjects.
Clin Res 7: 248 (1959)
45. Kelly W.D., R.C. Lillehei, F.K. Merkel, Y. Idezuki, F.C. Goetz
Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy.
Surgery 61: 827-837 (1967)
46. Klempnauer J., B. Steiniger, R. Lück, U. Brüsck, R. Pichlmayr
Impact of different surgical techniques on graft morphology and endocrine function following vascularized rat pancreas transplantation.
Transplant Proc 18: 1149-1151 (1986)
47. Kraft W., U.M. Dürr
Kompendium der Laboratoriumsdiagnostik bei Hund, Katze, Pferd.
Schaper Verlag, Hannover, 2. Auflage (1981)
48. Kyriakides G.K., D.E.R. Sutherland, L. Olson, J. Miller, J.S. Najarian
Segmental pancreatic transplantations in dogs.
Transplant Proc 11: 530-532 (1979)
49. Landgraf R., D. Abendroth, W. Land
Mechanical and hormonal blockade of the pancreatic transplant function in man.
Horm Met Res 13 (Suppl. 1): 67-75 (1983)

50. Largiader F., G.W. Lyons, F. Hidalgo, R.H. Dietzman,
R.C. Lillehei
Orthotopic allotransplantation of the pancreas.
Am J Surg 113: 70-76 (1967)
51. Largiader F.
Farewell to pancreatic organ transplantation?
Eur Surg Res 9: 399-402 (1977)
52. Liu T., D.E.R. Sutherland, J. Heil, M. Dunning,
J.S. Najarian
Beneficial effects of establishing pancreatic duct drainage into a hollow organ (bladder, jejunum, or stomach) compared to free intraperitoneal drainage or duct injection.
Transplant Proc 17: 366-371 (1985)
53. Lundbaek K.
Intravenous glucose tolerance as a tool of definition and diagnoses of diabetes mellitus.
Brit Med J 2: 1507-1513 (1962)
54. Mac Aulay M.A., R.B. Fraser, A. Morais,
A.S. Mac Donald
Acinar structure and function in canine pancreatic autografts with duct drainage into the urinary bladder.
Transplantation 39: 490-495 (1985)
55. Manns J.G., C.L. Martin
Plasma insulin, glucagon, and nonesterified fatty acids in dogs with diabetes mellitus.
Am J Vet Res 33: 981-985 (1972)

56. Markowitz K.
Experimental surgery of the pancreas.
In: Experimental surgery: 342-362
Hrsg. J. Markowitz, J. Archibald, H.G. Downie
Williams & Wilkins, Baltimore (1959)
57. Martin S.L., C.C. Capen
The endocrine system.
In: Canine medicine: 1090-1185 (Vol II)
Hrsg. E.J. Catcott
Drawer KK, St. Barbara, California (1979)
58. Meier K.
Pankreasfunktion und -morphologie bei partiell pankrea-
tektomierten Hunden unter Berücksichtigung verschiedener
exokriner Drainagetechniken: Sekretableitung ins Duode-
num, in den Magen oder frei in die Peritonealhöhle.
Vet. med. Dissertation LMU München (1986)
59. Minkowski O.
Weitere Mittheilungen über den Diabetes mellitus nach
Exstirpation des Pankreas.
Berl Klin Wochenschr 29: 90-94 (1892)
60. Modlin I.M., F.C. Lane, D. Albert, A. Sank, R. Crochelt,
M. Beyer, B.M. Jaffe
Failure of pancreatic polypeptide release by pancreatic
transplants.
Surg Forum 31: 209-210 (1980)
61. Motoki Y., M. Monden, M. Gotoh, O. Sakane, K. Shima,
J. Okamura
The difference in endocrine functions in right and left
segmental pancreatic autografts in dogs.
Transplantation 37: 626-627 (1984)

62. Najarian J.S., D.E.R. Sutherland
Biological basis for organ transplantation in diabetics.
Transplant Proc 16: 573-576 (1984)
63. Nghiem D., R. Ritzen, R. Corry
Evaluation of techniques of controlling exocrine drainage after segmental pancreatectomy in dogs.
Arch Surg 120: 1132-1137 (1985)
64. Nghiem D., W.D. Beutel, R. Corry
Duodenocystostomy for exocrine pancreatic drainage in experimental and clinical pancreaticoduodenal transplantation.
Transplant Proc 18: 1762-1764 (1986)
65. Nickel R., A. Schummer, E. Seiferle
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.
Band III, Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane: 268-272
Paul Parey Verlag, Berlin-Hamburg (1976)
66. Nickel R., A. Schummer, E. Seiferle
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.
Band II, Eingeweide: 118-120, 135
Paul Paray Verlag, Berlin-Hamburg, 4. Auflage (1979)
67. Nielson S.W., E.J. Bishop
The duct system of the canine pancreas.
Am J Vet Res 50: 266-271 (1954)
68. Orloff M.J., S. Lee, A.C. Charters, D.E. Grambort, G. Storck, D. Knox
Long-term studies of pancreas transplantation in experimental diabetes mellitus.
Ann Surg 182: 198-206 (1975)

69. Pfeiffer E.F., C. Thum, A.H. Clemens
The artificial beta-cell: A continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system).
Horm Metab Res 487: 339-342 (1974)
70. Pfeiffer E.F.
Zukunftsaspekte der Diabetologie.
Internist 22: 229-241 (1981)
71. Raskin P.
Diabetic regulation and its relationship to microangiopathy.
Metabolism 27: 235-252 (1978)
72. Rottiers R., D. Mattheeuws, J. Kaneko, A. Vermeulen
Glucose uptake and insulin secretory responses to intravenous glucose loads in the dog.
Am J Vet Res 42: 155-158 (1981)
73. Ruiz J.O., H. Uchida, L.S. Schultz, R.C. Lillehei
Function studies after auto- and allotransplantation and denervation of pancreaticoduodenal segments in dogs.
Am J Surg 123: 236-242 (1972)
74. Scharp D.W.
Clinical feasibility of islet transplantation.
Transplant Proc 16: 820-825 (1984)
75. Schebitz H., W. Brass
Operationen an Hund und Katze.
Paul Parey Verlag, Berlin-Hamburg (1985)

76. Scriba P.C., K. Schwarz, G.G. Hofmann
Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten
Diabetes mellitus.
Dtsch med Wschr 91: 753-763 (1966)
77. Seltzer H.S., E.W. Allen, A.L. Herron, M.T. Brennan
Insulin secretion in response to glycemic stimulus:
Relation of delayed initial release to carbohydrate
intolerance in mild diabetes mellitus.
J Clin Invest 46: 323-335 (1967)
78. Sollinger H.W., K. Cook, D. Kamps, N.R. Glass,
F.O. Belzer
Clinical and experimental experience with pancreatico-
cystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas
transplants.
Transplant Proc 16: 749-754 (1984)
79. Sollinger H.W., M. Kalayoglu, R.M. Hoffman,
M.H. Deierhoi, F.O. Belzer
Experience with pancreaticocystostomy in 24 consecutive
pancreas transplants.
Transplant Proc 17: 141-143 (1985)
80. Sollinger H.W., M. Kalayoglu, R.M. Hoffman,
M.H. Deierhoi, F.O. Belzer
Experience with whole pancreas transplantation and
pancreaticocystostomy.
Transplant Proc 18: 1755-1761 (1986)
81. Starzl T.E., B.W. Shaw, M.A. Nalesnik, T.R. Hakala
Pancreaticoduodenal transplantation in humans.
Surg Gynecol Obstet 159: 265-272 (1984)

82. Steiner E., R. Landgraf, W. Land, P. Gruner,
H. Schneeberger, M. Stangl, W. Steimer, H. Arnholdt
Somatostatin: Progress in segmental transplantation?
An experimental study of canine duct-occluded grafts.
Transplant Proc 16: 760-761 (1984)
83. Steuer I.
Immunhistologische Untersuchungen zur Funktionsfähigkeit
der endokrinen Pankreaszellen im Vergleich zu Insulin-
und Glukagonwerten im Serum.
Vet. med. Dissertation LMU München (in Vorbereitung)
84. Sutherland D.E.R., F.C. Goetz, J.S. Najarian
Intraperitoneal transplantation of immediately vascu-
larized segmental pancreatic grafts without duct
ligation.
Transplantation 28: 485-491 (1979)
85. Sutherland D.E.R., P.L. Chinn, B.A. Elick, J.S. Najarian
Maximisation of islet mass in pancreas grafts by near
total or total whole organ excision without the duodenum
from cadaver donors.
Transplant Proc 16: 115-119 (1984)
86. Sutherland D.E.R., F.C. Goetz, J.S. Najarian
Pancreas transplants from related donors.
Transplantation 38: 625-633 (1984)
87. Sutherland D.E.R., D. Kendall
Clinical pancreas and islet transplant registry report.
Transplant Proc 17: 307-311 (1985)
88. Sutherland D.E.R., F.C. Goetz, J.S. Najarian
Improved pancreas graft survival by use of multiple drug
combination immunotherapy.
Transplant Proc 18: 1770-1773 (1986)

89. Sutherland D.E.R., K.C. Moudry
Clinical pancreas and islet transplantation.
Transplant Proc 19: 113-120 (1987)
90. Teixeira E.D., J.J. Bergan
Hemorrhagic necrosis in pancreas allografts.
Arch Surg 95: 79-82 (1967)
91. Töndury G.
Angewandte und topographische Anatomie: 132-133
Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Auflage (1981)
92. Toledo-Pereyra L.H., J. Castellanos, E.W. Lampe,
R.C. Lillehei, J.S. Najarian
Comparative evaluation of pancreas transplantation
techniques.
Ann Surg 182: 567-571 (1975)
93. Toledo-Pereyra L.H., J. Castellanos
Role of pancreatic duct ligation for segmental pancreas
autotransplantation.
Transplantation 28: 469-475 (1979)
94. Toledo-Pereyra L.H., J. Castellanos, G. Manifacio,
R.C. Lillehei
Basic requirements of pancreatic mass for trans-
plantation.
Arch Surg 114: 1058-1062 (1979)
95. Toledo-Pereyra L.H., V.K. Mittal
Persistant urinary tract infection and wound infections
after pancreaticocystostomy.
Transplant Proc 18: 1765-1767 (1986)

9. Tabelle der verwendeten Substanzen

Substanz	Handelsname	Firma
Aprotinin	Antagosan ^R	Behringwerke
Azepromazin	Vetranquil ^R 1%	Albrecht
ballaststofffreie Sondennahrung	Fresubin ^R	Fresenius
Cefoperazon	Cefobis ^R	Pfizer
	Ethibloc ^R	Ethicon
Fentanyl	Fentanyl ^R	Janssen
Glukosedehydro- genase-Test	Gluc-DH ^R	Merck
Hundefertigfutter	Floxo	Milkivit
Levomethadon	l-Polamivet ^R	Hoechst
Metamizol	Novalgin ^R	Hoechst
Pankreatin	Pankreaon ^R - Granulat	Kali Chemie
Penicillin-Strep- tomyacin-Depot- Kombination	Tardomyocel ^R III comp.	Bayer
Pentobarbital	Narcoren ^R	Iffa Merieux
Venenkatheter	Venenkatheter	Braun
Vicryl	Vicryl ^R	Ethicon

Ich danke Herrn Prof. Dr. E. Dahme, Vorstand des Instituts für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie, daß er die Verantwortung für diese Dissertation übernommen hat und für seine freundliche, wissenschaftliche Unterstützung.

Herrn Dr. G. Florack gilt mein Dank für die Anregung des Themas und die Durchführung der Operationen.

Herrn Prof. Dr. G. Blümel danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Labormittel.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. W. Forth und seinen Mitarbeitern; besonders Herrn Dr. E. Richter danke ich für die Unterstützung und die Bereitstellung der Tierställe.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. habil. W. Erhardt für die Überlassung des Themas, seine wissenschaftliche Anleitung und seine stets gewährte freundlichste Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Frau Dr. K. Geißdörfer möchte ich für die geduldige Beratung in histologischen Fragen danken.

Herrn Prof. Bottermann und seinen Mitarbeiterinnen, Frau Ermler und Frau Kiessling, danke ich für die Durchführung der Radioimmunoassays.

Danken möchte ich auch Herrn Dipl.-Ing. I. Brauner für seine Hilfe bei den statistischen Auswertungen.

Besonders danken möchte ich auch den Damen und Herren des Tierbereichs des Institutes für Experimentelle Chirurgie, und den Tierpflegern im Pharmakologischen Institut.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Verena Daas, die durch die gute Zusammenarbeit und ihre stetige Hilfsbereitschaft zum Gelingen der Arbeit wesentlich beigetragen hat.

Lebenslauf

Name: Ulrike Charlotte Eissfeldt

Geburtsdatum: 17.08.1959

Geburtsort: München

Eltern: Dipl.-Ing. Wilhelm Eissfeldt
Klothilde Eissfeldt, geb. Schindler

Schulbildung: 1965-1969 Volksschule in München
1969-1978 Max-Josef-Stift in München
Juni 1978 Abitur

Berufsausbildung: 1978-1980 Tierarzthelferinnenlehre
Juli 1980 Helferinnenbrief

1980-1985 Studium der Veterinärmedizin
an der LMU München

November 1985 Abschluß der Tierärztlichen Prüfung

Dezember 1985 Approbation und
Beginn der experimentellen Arbeiten
zur Dissertation

